

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Hertie Institut für klinische Hirnforschung
Neurologie mit Schwerpunkt Neurovaskuläre Erkrankungen

**Effekte der Phasen von Beta-Oszillationen auf die
Erregbarkeit des Motorkortex beim Menschen:
Eine EEG-TMS-Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Barus, Sinan

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Siegel

Tag der Disputation: 23.04.2026

„Was wir wissen, ist ein Tropfen; was wir nicht wissen, ein Ozean.“

— Isaac Newton

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1 <i>Grundlagen der relevanten Physiologie</i>	9
1.1.1 Hirnoszillationen	9
1.1.2 Physiologie und Funktion von Alpha- und Beta-Oszillationen	11
1.2 <i>Grundlagen der verwendeten Methoden</i>	20
1.2.1 EEG	20
1.2.2 TMS	24
2. Material und Methoden	27
2.1 <i>Methoden der Signalverarbeitung</i>	27
2.1.1 Vorverarbeitung der EEG-Daten (Preprocessing).....	27
2.1.2 Methoden der digitalen Signal- und Datenverarbeitung	28
2.2 <i>Statistische Methoden</i>	58
2.3 <i>Probandenkollektiv</i>	66
2.4 <i>Versuchsaufbau und -Ablauf, Datenerfassung</i>	66
2.5 <i>Methodik und Vorgehensweise</i>	68
3. Ergebnisse	69
3.1 <i>Preprocessing</i>	69
3.2 <i>Filterung</i>	70
3.3 <i>Einzelanalysen</i>	71
3.3.1 <i>Spektralanalyse</i>	73
3.3.2 <i>MEPs</i>	75
3.3.3 <i>Slow drift der MEP-Größe</i>	76
3.3.4 <i>Phasenbestimmung und Phasengenauigkeit</i>	78
3.3.5 <i>Histogramm der MEP-Größen</i>	79
3.4 <i>Gruppenanalyse</i>	80
3.4.1 <i>Alpha</i>	81
3.4.2 <i>Beta</i>	84
3.4.3. <i>Harmonics</i>	86
4. Diskussion	95
4.1 <i>Modulation der kortikalen Erregbarkeit durch Beta-Phase</i>	95
4.2 <i>Bedeutung harmonischer Oszillationen (Harmonics)</i>	98
4.3 <i>Aperiodische Signalanteile und 1/f-Hintergrund</i>	102
4.4 <i>Methodenkritik und Limitationen</i>	105
4.5 <i>Relevanz für klinische und theoretische Neurowissenschaften</i>	108
4.6 <i>Schlussfolgerung und Ausblick</i>	110
5. Zusammenfassung	112

6. Literaturverzeichnis.....	114
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	120

Abkürzungsverzeichnis

CAR	Common Average Referencing
BSS	Blind Source Separation
CD	Contralateral Difference
Cz	EEG-Elektrode zentral auf der Mittellinie (10-20-System)
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
ERP	Ereigniskorreliertes Potenzial (Event-Related Potential)
FFT	Fast Fourier Transformation
Hz	Hertz
ICA	Independent Component Analysis
IRASA	Irregular Resampling Auto-Spectral Analysis
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MRBD	Movement Related Beta Decrease
MT	Motor Threshold (motorische Reizschwelle)
PCA	Principal Component Analysis
PMBR	Post Movement Beta Rebound
PSD	Power Spectral Density
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SR	Spatial Referencing
STFT	Short-Time Fourier Transform
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
THS	Tiefe Hirnstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VL	Vertex Laplacian

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHER AUFBAU EINES NEURONS.....	10
ABBILDUNG 2: MRBD (BLAU) UND PMBR (ORANGE).....	16
ABBILDUNG 3: DAS 10-20-SYSTEM.....	22
ABBILDUNG 4: FUNKTIONSWEISE DER TMS.....	24
ABBILDUNG 5: VISUALISIERUNG DER PCA.....	31
ABBILDUNG 6: DIE BEIDEN ABBILDUNGEN ZEIGEN BEISPIELHAFT UND GEOMETRISCH DIE FUNKTIONSWEISE DER ICA.....	34
ABBILDUNG 7: BEISPIEL FÜR EINE SPEKTRALANALYSE AUS EEG-DATEN.....	37
ABBILDUNG 8: SCHEMATISCH DIE FUNKTIONSWEISE DER FOURIER-TRANSFORMATION.....	38
ABBILDUNG 9: BEISPIELHAFTE DARSTELLUNG DER FUNKTIONSWEISE EINER ZEIT-FREQUENZ-ANALYSE	39
ABBILDUNG 10: SCHEMATISCHE VERDEUTLICHUNG DES SPECTRAL LEAKAGE UND DER WIRKUNG DER FENSTERFUNKTIONEN, BEISPIELHAFT DARGESTELLT AN DEN HANN- UND HAMMING- FENSTERFUNKTIONEN.....	42
ABBILDUNG 11: ÜBERSICHT DER IRASA-METHODE UND GRUNDZÜGE DES ALGORITHMUS.....	47
ABBILDUNG 12: ÜBERSICHT ÜBER DIE ENTSTEHUNG DER HARMONICS.....	50
ABBILDUNG 13: OSZILLATIONSPHASEN EINES SIGNALS MIT DER PHASE VON INTERESSE IM ZENTRUM EINER EPOCHE VON DATEN (GESTRICHELTE ROTE LINIE).....	54
ABBILDUNG 14: AUTOREGRESSIVE VORWÄRTSPROGNOSE ZUR PHASENSCHÄTZUNG.....	56
ABBILDUNG 15: VALIDIERUNG DER PHASENSCHÄTZUNG.....	57
ABBILDUNG 16: VERDEUTLICHUNG VON ZIRKULÄREN DATEN, MITTLERER RICHTUNG UND ZIRKULÄRER VARIANZ.....	60
ABBILDUNG 17: EINFACHE LINEARE REGRESSION.....	61
ABBILDUNG 18: CIRCULAR-LINEAR-REGRESSION, SCHRITTE 1 UND 2.....	62
ABBILDUNG 19: CIRCULAR-LINEAR-REGRESSION, SCHRITT 3.....	63
ABBILDUNG 20: CIRCULAR-LINEAR-REGRESSION, SCHRITT 4.....	63
ABBILDUNG 21: PERMUTATIONSTEST.....	65
ABBILDUNG 22: ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER ANALYSE DER EINZELNEN DATENSÄTZE IN DEN PANELS A-E.....	72
ABBILDUNG 23: BEISPIEL DER DARSTELLUNG DER SPEKTRALANALYSE IN PANEL A.....	73
ABBILDUNG 24: ZUSÄTZLICHER 50-Hz-PEAK IM FREQUENZSPEKTRUM ALS ARTEFAKT DER DEUTSCHEN WECHSELSPANNUNG-NETZFREQUENZ.....	74
ABBILDUNG 25: BEISPIEL DER GRÖÖRE DER MEP-AMPLITUDE IN APB UND FDI AUFGETRAGEN ÜBER DIE ZEIT POST STIMULUS IN PANEL B.....	75
ABBILDUNG 26: GRÖÖRE DER MEP-AMPLITUDE AUFGETRAGEN GEGEN DIE ANZAHL DER PULSE.....	76
ABBILDUNG 27: ÄNDERUNG DER MEP-AMPLITUDE BEI ÄNDERUNG DER SPULENPOSITION IN PANEL C.....	77
ABBILDUNG 28: PANEL D; PHASEN UND MEPS.....	78
ABBILDUNG 29: PANEL E: VERTEILUNG DER MEP-AMPLITUDEN, LOGARITHMISCH DARGESTELLT.....	79
ABBILDUNG 30: FREQUENZANALYSE ALLER 88 DATENSÄTZE.....	81
ABBILDUNG 31: VISUALISIERUNG DER GRUPPENANALYSE FÜR ALPHA.....	82
ABBILDUNG 32: VISUALISIERUNG DER GRUPPENANALYSE FÜR BETA.....	84
ABBILDUNG 33: ALPHA-PEAKS AUFGETRAGEN GEGEN BETA-PEAKS.....	86
ABBILDUNG 34: ALPHA-PEAKS AUFGETRAGEN GEGEN BETA-PEAKS MIT EINER EINGEZOGENEN WINKELHALBIERENDEN IM KOORDINATENSYSTEM ALS VISUALISIERUNG DER OBERSCHWINGUNGEN.....	87
ABBILDUNG 35: ALPHA-PEAKS AUFGETRAGEN GEGEN BETA-PEAKS MIT EINER EINGEZOGENEN WINKELHALBIERENDEN IM KOORDINATENSYSTEM ALS VISUALISIERUNG DER OBERSCHWINGUNGEN.....	88
ABBILDUNG 36: VERTEILUNG DER PHASE DER MAXIMALEN KORTIKOSPINALEN ERREGBARKEIT DER DATENPUNKTE DER WINKELHALBIERENDEN (ALPHA).....	89
ABBILDUNG 37: VERTEILUNG DER PHASE DER MAXIMALEN KORTIKOSPINALEN ERREGBARKEIT DER DATENPUNKTE DER WINKELHALBIERENDEN (BETA).....	90

ABBILDUNG 38: VERTEILUNG DER PHASE DER MAXIMALEN KORTIKOSPINALEN ERREGBARKEIT DER ÜBRIGEN DATENPUNKTE (ALPHA)	91
ABBILDUNG 39: VERTEILUNG DER PHASE DER MAXIMALEN KORTIKOSPINALEN ERREGBARKEIT DER ÜBRIGEN DATENPUNKTE (BETA).....	92
ABBILDUNG 40: ALPHA-PEAKS AUFGETRAGEN GEGEN BETA-PEAKS MIT EINER EINGEZOGENEN WINKELHALBIERENDEN IM KOORDINATENSYSTEM ALS VISUALISIERUNG DER OBERSCHWINGUNGEN	93

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERSICHT DER HIRNOSZILLATIONEN.....	12
---	----

1. Einleitung

Die menschliche Motorik – das Vermögen, Bewegungen gezielt und koordiniert auszuführen – ist nicht nur elementar bedeutsam für unser Dasein, sondern auch ein beeindruckendes Beispiel für die Komplexität des menschlichen Nervensystems. Bereits alltägliche Handlungen wie das Greifen nach einem Objekt oder das Gehen erfordern eine präzise Abstimmung und Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnregionen, sensorischen Eingängen und muskulären Reaktionen. Diese Fähigkeit zur Bewegungskontrolle ist tief in der evolutionären Entwicklung des Menschen verwurzelt und spiegelt die essenzielle Notwendigkeit wider, sich in einer sich ständig verändernden Umwelt sicher und effizient zu manövrieren.

Die Erforschung der motorischen Kontrolle geht über das bloße Verständnis der biologischen Mechanismen hinaus und berührt auch grundsätzliche Fragen. Wie organisiert das Gehirn Bewegungen? Wie entstehen aus bioelektrischen Signalen koordinierte Handlungen? Die neuronale Grundlage der Motorik stellt eine Brücke zwischen abstrakten Konzepten des Denkens und konkreten physikalischen Prozessen, die das Leben bestimmen, dar.

Von besonderem Interesse in der modernen Hirnforschung sind die Mechanismen, durch die das Gehirn Bewegungen nicht nur initiiert, sondern auch präzise kontrolliert und an veränderte Umstände anpasst. Zentral in diesen Mechanismen ist die Rolle von neuronalen Oszillationen, rhythmischen Aktivitätsmustern von Neuronen, die in verschiedenen Frequenzbereichen auftreten. Neuronale Oszillationen ermöglichen es, dass unterschiedliche Hirnareale miteinander synchronisiert arbeiten, um kohärente motorische Funktionen zu gewährleisten. Eine besondere Rolle kommt hierbei den sog. sensomotorischen Alpha- und Beta-Oszillationen, die in einem Frequenzbereich von etwa 8-13 bzw. 13-30 Hz auftreten und eng mit der motorischen Kontrolle verknüpft sind, zu [1].

Sensomotorische Oszillationen sind ein gut dokumentiertes Phänomen im menschlichen Gehirn und werden seit den 1930er Jahren intensiv erforscht. Diese Oszillationen, vor allem im Alpha-Bereich, treten insbesondere im sensomotorischen Kortex auf und sind in Episoden der motorischen Ruhe besonders stark ausgeprägt. Hierzu gibt es verschiedene Mechanismen, beispielsweise konnte gezeigt werden, dass Beta-Oszillationen während der Planung und Ausführung von Bewegungen unterdrückt werden [2]. Beta-Oszillationen scheinen eine wichtige Rolle im motorischen System zu spielen, indem sie unter anderem dazu beitragen, unnötige oder ungewollte Bewegungen zu unterdrücken, um somit die Präzision und Stabilität der Bewegungskontrolle zu erhöhen.

Beta-Oszillationen stellen eine Art „Status-quo-Mechanismus“ dar, die stabile motorische Zustände aufrechterhalten und Übergänge zwischen verschiedenen motorischen Zuständen reguliert [3, 4]. So ist die Aktivität von Beta-Oszillationen besonders stark, wenn keine Bewegung stattfindet und eine stabile Körperhaltung bewahrt werden muss. Diese Aktivität nimmt ab, sobald eine Bewegung initiiert wird, was darauf hindeutet, dass eine reduzierte Beta-Aktivität mit einer erhöhten Bewegungskontrolle und -durchführung assoziiert ist.

Jedoch gibt es auch hier noch einige offene Fragen zur genauen funktionellen Bedeutung von Beta-Oszillationen. Während es allgemein anerkannt ist, dass diese Oszillationen eine wichtige Rolle in der motorischen Kontrolle spielen, bleibt unklar, wie sie genau in die dynamischen Prozesse der Bewegungskontrolle integriert sind und welche spezifischen Mechanismen sie modulieren.

Die Untersuchung von Beta-Oszillationen ist nicht nur aufgrund ihrer funktionellen Bedeutung, sondern auch wegen unterschiedlichster methodologischer Herausforderungen ein komplexes Unterfangen. Auf Grund der Komplexität der neuronalen Daten, ihrer Erhebung und Analyse müssen

dahingehende Überlegungen immer berücksichtigt werden, da die Methoden oft fehler- und artefaktbehaftet sind.

Eine relevante Schwierigkeit bei der Analyse von Beta Oszillationen ist die Unterscheidung von harmonischen Frequenzen („Harmonics“) einer Alpha Oszillationen, die bei der Frequenzanalyse nicht-sinusoidaler Grundoszillationen entstehen. Diese harmonischen Komponenten können in den Daten auftreten, ohne dass sie eine echte physiologische Bedeutung haben, und können daher zu Fehlschlüssen führen. Dies stellt eine erhebliche Einschränkung dar, wenn es darum geht, die Natur von Beta-Oszillationen zu untersuchen, da sie prinzipiell im gleichen Frequenzspektrum anzusiedeln sind wie die Harmonics der Alpha-Oszillation.

Um diese methodologischen Herausforderungen zu bewältigen, wurden in jüngerer Zeit alternative Analysemethoden entwickelt, die besser geeignet sind, die zeitliche Dynamik von Oszillationen zu erfassen. Dazu gehören Zeit-Frequenz-Analysen, die es ermöglichen, die spektralen Eigenschaften eines Signals im Laufe der Zeit zu verfolgen, sowie Methoden, die speziell darauf ausgelegt sind, Aktivität zu identifizieren und zu quantifizieren [5]. Diese Methoden bieten ein präziseres Bild der neuronalen Oszillationen und könnten dazu beitragen, die bestehende Debatte über die Natur von Beta-Oszillationen zu klären.

Neben ihrer theoretischen Bedeutung haben Beta-Oszillationen auch eine erhebliche klinische Relevanz, insbesondere in der Neurologie. Eine der am besten dokumentierten pathologischen Manifestationen von Beta-Oszillationen ist ihre übermäßige Synchronisation bei Patienten mit Morbus Parkinson. Diese übermäßige Beta-Aktivität, die vor allem in den Basalganglien und im Motorkortex auftritt, wird mit den motorischen Symptomen von Krankheiten, wie beispielsweise Bradykinesie und Rigidität, in Verbindung gebracht [6]. Diese Erkenntnis hat zu einer Reihe von therapeutischen Ansätzen geführt, die darauf

abzielen, die Beta-Aktivität zu modulieren, um die motorischen Funktionen zu verbessern.

Ein prominentes Beispiel für einen solchen therapeutischen Ansatz ist die tiefe Hirnstimulation (THS oder Deep Brain Stimulation, DBS) eine etablierte Therapie für Parkinson-Patienten. Bei der THS werden Elektroden in bestimmte Hirnregionen implantiert, die elektrische Impulse abgeben, um die neuronale Aktivität zu modulieren. THS kann die übermäßige Beta-Synchronisation wirksam reduzieren und damit die motorischen Symptome verbessern [7]. Die genaue Wirkungsweise der THS ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. Es bleibt unklar, ob die positiven Effekte der THS durch die Unterdrückung kontinuierlicher Oszillationen oder durch die Verhinderung pathologischer Aktivitätsausbrüche erzielt werden. Diese Unklarheit unterstreicht die Notwendigkeit einer tiefergehenden Erforschung der Natur von Beta-Oszillationen und ihrer Rolle in der pathologischen und physiologischen Gehirnaktivität.

Darüber hinaus könnte die Erforschung von Beta-Oszillationen auch neue Ansätze für die Rehabilitation nach Schlaganfällen oder traumatischen Hirnverletzungen bieten. Die Wiederherstellung der motorischen Kontrolle nach solchen Verletzungen wird oft von einer Neusynchronisation der neuronalen Netzwerke begleitet, bei der Beta-Oszillationen eine Schlüsselrolle spielen könnten. Durch gezielte Interventionen, wie beispielsweise die transkranielle Magnetstimulation (TMS), könnten diese Prozesse unterstützt werden, um die motorische Erholung zu fördern. Dabei können Impulse von extrakraniell mithilfe einer Magnetspule an bestimmten Hirnregionen appliziert werden. Auch hierbei ist es jedoch entscheidend, die genauen Mechanismen zu verstehen, durch die Beta-Oszillationen die neuronale Erregbarkeit und die Plastizität des Motorkortex beeinflussen.

Vor dem Hintergrund der offenen Fragen zur Natur und Funktion von Beta-Oszillationen sowie den methodologischen Herausforderungen in ihrer

Untersuchung zielt die vorliegende Arbeit darauf ab, diese Oszillationen im menschlichen Motorkortex genauer zu untersuchen. Die zentrale Fragestellung der Arbeit lautet, ob die Phase der Beta-Oszillationen eine funktionell relevante Modulation der kortikalen Erregbarkeit bewirken kann, und ob distinkte Beta Oszillationen sich überhaupt von Alpha-Harmonics unterscheiden lassen. Diese Frage ist von besonderer Bedeutung, da sie dazu beitragen könnte, das Verständnis der dynamischen Prozesse, die der motorischen Kontrolle zugrunde liegen, zu erweitern und möglicherweise neue Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen zu identifizieren.

Um diese Fragestellung zu adressieren, wird eine Kombination aus EEG und transkranieller Magnetstimulation (TMS) eingesetzt (siehe Kap. 1.2.2 TMS). EEG ermöglicht die nicht-invasive Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns mit hoher zeitlicher Auflösung, wodurch es möglich ist, die Phasen von Beta-Oszillationen präzise zu erfassen [5]. TMS hingegen bietet die Möglichkeit, die Erregbarkeit des Motorkortex durch die Applikation von Magnetpulsen direkt zu beeinflussen. Durch die synchrone Anwendung beider Methoden kann untersucht werden, wie die Applikation von TMS-Impulsen in spezifischen Phasen der Beta-Oszillationen die kortikale Erregbarkeit beeinflusst. Quantifiziert werden diese Auswirkungen auf die Erregbarkeit mittels Muskelableitungen an der Daumenmuskulatur. Diese Methodik bietet den Vorteil, dass kausale Zusammenhänge zwischen den Phasen der Oszillationen und der Erregbarkeit des Motorkortex untersucht werden können, was eine deutliche Verbesserung gegenüber rein korrelativen Studien darstellt.

1.1 Grundlagen der relevanten Physiologie

1.1.1 Hirnoszillationen

Hans Berger und das EEG

Die Elektroenzephalografie ist eine neurophysiologische Methode zur Erfassung und Quantifizierung der Oszillationen im Gehirn. Grundlage hierfür ist die koordinierte Ladungsverschiebung durch Aktionspotenziale in neuronal aktivem Gewebe, die mittels auf der Kopfhaut platzierter Elektroden gemessen werden kann. Das elektrische Potenzial eines einzelnen Neurons ist zu gering, um mit dieser Methode gemessen zu werden, weshalb genau genommen Potenzialänderungen von mehreren Tausend oder Millionen Neuronen gleicher räumlicher Ausrichtung erfasst werden. Sie sind nur in Summe groß genug, um ein gerichtetes und messbares elektrisches Potenzial zu erzeugen.

Nach tierphysiologischer Vorarbeit von Richard Caton, Adolf Beck und Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky [8] entwickelte der deutsche Physiologe und Psychiater Hans Berger eine Methode zur Messung der Hirnströme des Menschen und leitete 1924 erstmalig elektrische Hirnströme des Menschen ab. Seine Methode und die daraus hervorgehenden Erkenntnisse legte er im Jahre 1929 in seiner Arbeit *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen* dar und prägte hier auch den Begriff Elektroenzephalogramm bzw. -grafie [9].

Bei einer Messung mittels EEG werden je nach Anwendung und Anforderung unterschiedlich viele Elektroden auf der Kopfhaut platziert, die nach verschiedenen standardisierten Systemen verteilt und benannt sein können. Da Schädelform und -anatomie von Mensch zu Mensch variieren, erlauben diese Systeme durch das Etablieren von relativen Bezugspunkten eine strukturierte Benennung, Identifikation und Platzierung der Elektroden und ermöglichen so vergleichbare Ergebnisse bei der Ableitung der Hirnoszillationen.

Ursprung der Hirnoszillationen

Ihren physiologischen Ursprung finden die in der EEG ableitbaren Hirnoszillationen in den verschiedenen Zuständen der kortikalen Neuronen des menschlichen Gehirns. Modellhaft bestehend aus Dendritenbaum und Soma,

können Neurone funktionell als Dipol betrachtet werden, da Erregung (Exzitation) und Hemmung (Inhibierung) durch eingehende Aktionspotenziale über synaptische Verbindungen einen Zustand schaffen, in dem die induzierten Ladungsverschiebungen in räumlich getrennte Bereiche unterschiedlicher Polarität aufgeteilt sind. Der so entstandene Dipol eines einzelnen Neurons ist zu schwach, um mittels EEG erfasst werden zu können; die Elektroden der EEG erfassen daher vielmehr Ladungsverschiebungen von Neuronenpopulationen, die gleichzeitig aktiv werden und damit durch Summationseffekte ein größeres, gleichgerichtetes Potenzial generieren [10]. Dieses Potenzial entsteht also nicht durch die Aktionspotenziale selbst, sondern vielmehr durch die korrespondierenden postsynaptischen Potenziale, die exzitatorischer (EPSP) oder inhibitorischer (IPSP) Natur sein können. Den Ursprung stellen somit die Synapsen als maßgebliche hirngorganische Strukturen dar. Die verschiedenen

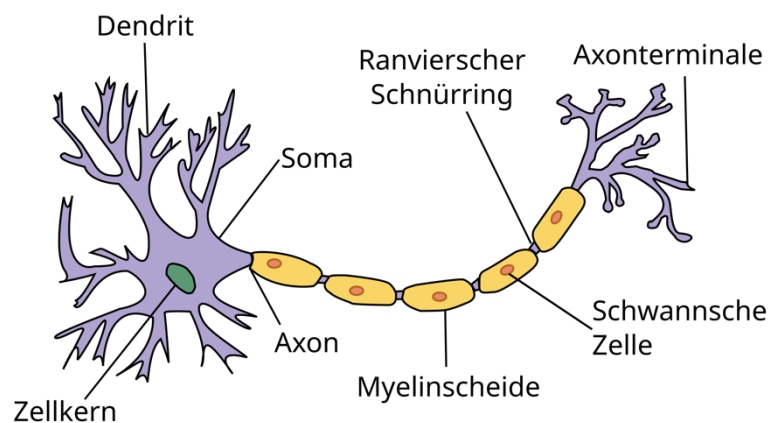


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Neurons.

Aus Wikimedia Commons, verwendet mit Creative Commons Lizenz: CC BY-SA 4.0

Neuronenpopulationen des Gehirns, gerne auch zusammengefasst als (Hirn-) Areale, Kerne, Regionen, Bündel, Bahnen o.ä., unterscheiden sich in einigen Dimensionen, wie zum Beispiel Größe, Erregbarkeit, Zusammensetzung oder Aktivierungsfrequenz. Aus dieser zunächst einmal nur deskriptiv feststellbaren Tatsache lassen sich die o. g. funktionellen Begriffe rechtfertigen, da die unterschiedlichen Areale tatsächlich unterschiedliche Funktionen besitzen und unterschiedliche Aufgaben in der Signalverarbeitung und -weiterleitung wahrnehmen. Da hierfür eine synchron koordinierte, geordnet und gerichtete und vor allem rhythmische Aktivität vonnöten ist, lassen sich verschiedene Aktivitätsmuster beobachten, die als Hirnoszillationen bezeichnet werden. Diese Oszillationen stellen synchronisierte Aktivitätsmuster vernetzter Neurone dar, die mit unterschiedlichen Frequenzen ablaufen und wiederum mit unterschiedlichen

Funktionen assoziiert sind [11]. Die rhythmische Aktivität als Grundlage der Oszillationen hat ihren Ursprung in der fluktuierenden Aktivität einzelner Neurone oder kleiner Neuronengruppen, die als „Pacemaker-Zellen“ bezeichnet werden [12]. Diese Zellen besitzen spezielle Membraneigenschaften, die ihnen eine Rhythmogenese als intrinsische Zellfunktion erlauben. Ladungsverschiebungen durch Ionenkanäle, Second-Messenger-Pathways und die intrazelluläre Calciumkonzentration führen zu zeit- und spannungsabhängigen Ionenflüssen, die sich wiederum in rhythmischer Aktivität der betreffenden Neurone äußern [13]. Die Regelmäßigkeit dieser Aktivität als rhythmogene Zentren von Oszillationen in Form von Ausbrüchen („bursts“) wird von verbundenen Netzwerken von Neuronen aufgegriffen und durch exzitatorische und inhibitorische synaptische Verbindungen sowie durch eine Vielzahl an Feedback-Schleifen modelliert, somit synchronisiert und zu einem Aktivitätsmuster verarbeitet [14, 15].

Maßgeblich für die Stärke des beobachtbaren Signals sind hierbei zeitliche und räumliche Summation der Aktivität der Neuronen. Diese Summation fällt in Strukturen des Kortex besonders hoch aus, in tieferen Hirnstrukturen durch den größeren Abstand zur Oberfläche und die relativ ungerichtete Aktivität hingegen relativ gering, was dazu führt, dass das EEG vorrangig Aktivitätsmuster des Kortex abzubilden in der Lage ist [16]. Die ableitbaren Hirnoszillationen stellen also jeweils nur eine räumlich und zeitlich begrenzte Momentaufnahme von Zellpopulationen des Gehirns dar, nicht aber die Gesamthirnaktivität.

1.1.2 Physiologie und Funktion von Alpha- und Beta-Oszillationen

Die Oszillationen des Gehirns, die mittels EEG abgeleitet und somit makroskopisch sichtbar gemacht werden können, treten je nach Bewusstseins-Erregungs- und Aktivitätszustand in rhythmischer Aktivität unterschiedlicher Frequenz auf und können daher in sog. Frequenzbänder eingeteilt werden. Eine gängige Einteilung dieser Frequenzbänder ist die folgende [17-19]:

Tabelle 1: Übersicht der Hirnoszillationen

Bezeichnung	Frequenzband	Assoziierte Funktion
Delta	<4 Hz	Schlaf
Theta	4-8 Hz	REM-Schlaf, Kreativität, Gedächtnisfunktionen
Alpha	8-12 Hz	Thalamokortikale und kortikokortikale Aktivität, Entspannung bei geschlossenen Augen
Mu	8-13 Hz	Elektrische Aktivität des Motorkortex
Beta	12-30 Hz	Fokussierte geistige Aktivität, Bewegung und Bewegungskontrolle
Gamma	>30 Hz	Höhere geistige Funktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Wahrnehmung

Die Einteilungen sind nicht absolut und die Definitionen schwanken, da die Abgrenzbarkeit der Frequenzen aufgrund der Kontinuität des Spektrums schwer ist. Gleiches gilt für die den Frequenzen zugeordneten bzw. für die mit den Frequenzen assoziierten Funktionen und Aktivitätsmustern. Auch hier sind die Übergänge fließend bzw. überlappen sich und die beobachteten Zusammenhänge haben oft den Charakter von Tendenzen.

Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Arbeit sind Alpha-, Beta- und Mu-Oszillationen.

Alpha-Oszillationen

Wie oben beschrieben werden Hirnoszillationen im Frequenzbereich von 7-13 Hz als Alpha-Oszillationen bezeichnet. Diese treten als eine Art Ruherhythmus bei geschlossenen Augen und leichter Entspannung ohne Bewegungsausführung als Zeichen vorrangig thalamokortikaler sowie kortikokortikaler Aktivität [20] auf und sind hierbei mit einer Vielzahl von kognitiven Prozessen und Zuständen, vor allem aber mit Perzeption und Kognition des visuellen Systems assoziiert.

- **Unterdrückung von sensorischem Input:** Alpha-Oszillationen stehen im Zusammenhang mit der Hemmung oder Unterdrückung von Sinneseindrücken, insbesondere von visuellen Informationen [21, 22]. Bei geschlossenen Augen oder Abwendung der Aufmerksamkeit von visuellen Reizen oder bestimmten Aufgaben nimmt die Stärke von Alpha-Oszillationen tendenziell zu [23]. Dies deutet darauf hin, dass Alpha-Oszillationen dazu beitragen, irrelevante sensorische Informationen herauszufiltern und einen Einfluss auf die Kontrolle der Verarbeitung von sensorischen Informationen ausüben können [24].
- **Aufmerksamkeitsmodulation:** Alpha-Oszillationen stehen in engem Zusammenhang mit der Modulierung von Aufmerksamkeitsprozessen. Ist die Aufmerksamkeit auf einen bestimmten sensorischen Stimulus oder eine Aufgabe gerichtet, nimmt die Stärke der Alpha-Oszillationen ab. Dieses Phänomen, das als Alpha-Desynchronisation (event-related-desynchronization, ERD) bekannt ist, spiegelt die aktive Verarbeitung relevanter sensorischer Informationen wider [24, 25].

Als eines der zentralen Muster der Einflussnahme von Alpha-Oszillationen auf das neurophysiologische Geschehen scheint sich vor allem eine inhibitorische Komponente identifizieren zu lassen [26]. Da die Hemmung und damit Steuerung bestimmter kognitiver Prozesse durch Alpha-Oszillationen rhythmisch erfolgt, wird von der *Pulsed-Inhibition-* und *Inhibition-Timing-Theory* gesprochen [20, 24-26].

Pulsed-Inhibition-Theorie

Die Wahrnehmung und Verarbeitung von Reizen erfolgt im Gehirn in verschiedenen Regionen, also zusammenhängenden Netzwerken von Neuronenpopulationen. Je nach Reiz und Aufgabe muss die Verarbeitung von ein- und ausgehenden Informationen von verschiedenen Netzwerken in unterschiedlichen Regionen bewerkstelligt werden. Bei komplexer Verknüpfung dieser verarbeitenden Regionen untereinander bedarf es einer Form von Lenkung des Informationsflusses und gezielter Ansteuerung der Zielregion, was durch verschiedene Mechanismen realisiert werden kann. Ein möglicher Mechanismus wird als *pulsed inhibition* oder *gating by inhibition* bezeichnet. Die dazu gehörige Theorie besagt, dass die Aktivität bestimmter Bereiche gemindert werden muss, um das optimale Arbeiten eines anderen Bereichs zu ermöglichen und dies durch direkte, sog. funktionale Inhibition oder Hemmung der für die Aufgabe irrelevanten Bereiche geschieht [27]. Der Mechanismus fungiert also als eine Art Taktgeber dafür, welche Bereiche in ihrer Aktivität gemindert werden und in welche Richtung der Informationsfluss gelenkt wird. Abgebildet wird dies durch Oszillationen im Alpha-Frequenzband, in welchem die Inhibition ihre physiologische und damit messbar gemachte Entsprechung findet. Da diese Hemmung der Aktivität bestimmter Bereiche rhythmisch stattfindet, wird sie auch als *pulsed inhibition* bezeichnet. Genauer gesagt wird angenommen, dass die Phase der Alpha-Oszillationen mit dem Zeitpunkt der Hemmung korreliert und somit im Sinne eines zeitlichen Zusammenhangs von der *Inhibition-Timing-Hypothesis* gesprochen wird [24]. Je höher die Aktivität der Alpha-Oszillationen ist, desto stärker ist auch die Inhibition [26]. Die Aufmerksamkeit und Effizienz für die Ver- und Bearbeitung bestimmter kognitiver Prozesse kann also durch dezidierte und zielgerichtete Aktivität von räumlich und zeitlich beschränkten Alpha-Oszillationen verteilt und gesteuert werden.

Weiter untermauert wird diese These durch Beobachtungen im Zusammenhang mit Oszillationen des Gamma-Frequenzbandes: Alpha-Oszillationen können eine

frequenzübergreifende Kopplung mit anderen neuronalen Rhythmen aufweisen (*cross-frequency-coupling*), so beispielsweise mit Gamma-Oszillationen. Gamma-Oszillationen spiegeln generell erhöhte Aktivität im Sinne neuronaler Potenziale und Verarbeitungsprozessen wider. Werden Alpha- und Gamma-Aktivität gemeinsam beobachtet und miteinander in Verbindung gebracht, zeigt sich, dass eine hohe Gamma-Aktivität typischerweise mit niedriger Alpha-Aktivität vergesellschaftet ist und umgekehrt [19, 27].

Beta-Oszillationen

Hirnoszillationen im Frequenzbereich von 13 bis 31 Hertz werden als Beta-Oszillationen bezeichnet. Diese Beta-Oszillationen können vorrangig in den Gebieten des sensomotorischen Kortex über prä- und postzentralen Sulcus und der Basalganglien abgeleitet werden und sind mit einer Reihe von Funktionen der somatosensorischen Reizverarbeitung und der Bewegungssteuerung vergesellschaftet.

Motorische Kontrolle: Beta-Oszillationen stehen in engem Zusammenhang mit der motorischen Kontrolle und der motorischen Planung. Sie werden häufig im sensomotorischen Kortex beobachtet und sind bei willkürlichen Bewegungen und der Aufrechterhaltung einer gleichmäßigen Muskelkontraktion besonders ausgeprägt. Die Amplitude der Beta-Oszillationen kann je nach Art und Anforderung der motorischen Aufgabe zu- oder abnehmen [12].

Hier lässt sich beispielsweise beobachten, dass sog. Baseline-Beta-Oszillationen während stabiler, nicht-dynamischer Körperhaltungen auftreten und Beständigkeit haben, wohingegen sich die Amplitude der Oszillationen kurz vor Initiation und während einer Bewegung relativ zur Baseline verringert. Im Gegensatz hierzu erhöht sich die Amplitude der Oszillationen mit Beendigung der entsprechenden Bewegung. Diese Phänomene werden als *Movement Related Beta Decrease/Desynchronization* (MRBD) und *Post Movement Beta Rebound* (PMBR) bezeichnet [4] (siehe Abbildung 2).

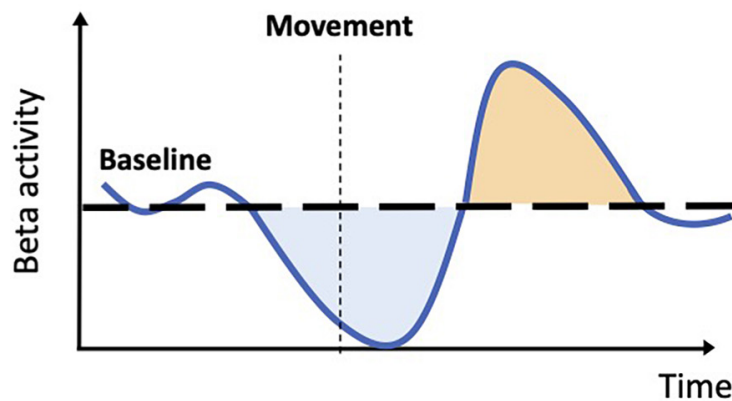


Abbildung 2: MRBD (blau) und PMBR (orange)

Es zeigt sich ein Abfall der Beta-Aktivität vor und während der Bewegungsausführung und ein rapider Anstieg und Rückkehr zur Baseline nach Beendigung.

Übernommen aus: Barone, J., & Rossiter, H. E. (2021). Understanding the Role of Sensorimotor Beta Oscillations. *Front Syst Neurosci*, 15, 655886. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.655886>

Die Oszillationen stellen hierbei keine Folge von Hirnaktivitäten, also keinen Indikator dar, sondern werden als eigenständige, inhibierende Rhythmen verstanden, die direkt in die Beeinflussung von motorischen und kognitiven Funktionen eingebunden sind [28]. Dabei sind die Baseline-Beta-Oszillationen für die Aufrechterhaltung des Status quo der bewegungsspezifischen Hirnaktivitäten, also für eine diesbezügliche Inhibition verantwortlich, MRBD und PMBR hingegen für Änderungen dieses Zustandes bei Bewegung und Steuerung derselben. So führt MRBD zur Freigabe einer Bewegung durch Verringerung der Inhibition durch die Baseline-Oszillationen [28]. Diese Grundmechanismen erlauben eine Bewegungssteuerung, wobei Störungen des Zusammenspiels dieser Elemente oder Veränderungen in Stärke oder Ablauf bei Krankheiten auftreten, die mit Bewegungsstörungen einhergehen. Beispielsweise lässt sich bei Patienten mit Bewegungsstörungen nach einem Schlaganfall beobachten, dass das Ausmaß von MRBD in der betroffenen Hirnhälfte geringer ist als auf der gesunden Gegenseite, die Stärke der Baseline-Beta-Oszillationen jedoch höher [29, 30]. Dies entspricht einer schlechteren Auflösung der Bewegungsinhibition, also einer schlechteren Freigabe der Bewegung und damit einer gestörten motorischen Funktion.

Motorisches Vorstellungsvermögen: Beta-Oszillationen können auch während dem motorischen Vorstellungsvermögen beobachtet werden, d. h. bei der mentalen Simulation oder Vorstellung einer motorischen Handlung ohne körperliche Bewegung. Das Vorhandensein von Beta-Oszillationen während dieser mentalen Simulation deutet darauf hin, dass dieselben neuronalen Schaltkreise, die an der tatsächlichen Bewegung beteiligt sind, auch an der Simulation der Bewegung beteiligt sind. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass Beta-Oszillationen in komplexe Zusammenhänge bei der Vorbereitung von motorischen Handlungen wie auch bei deren Erlernen eingebettet sind [31, 32].

Aufmerksamkeit und sensorische Verarbeitung: Beta-Oszillationen sind in die sensorische Verarbeitung und die Aufmerksamkeit involviert. Beta-Oszillationen können durch Aufmerksamkeitsprozesse moduliert werden, wobei eine erhöhte Beta-Aktivität dann zu beobachten ist, wenn die Aufmerksamkeit auf einen bestimmten sensorischen Stimulus oder eine bestimmte Aufgabe gerichtet ist [33]. Sie können auch eine Rolle bei der Unterdrückung irrelevanter oder ablenkender sensorischer Informationen spielen.

Als Beispiel für die klinische Relevanz und die dabei enge Verbindung von Beta-Oszillationen und Bewegungssteuerung lässt sich die Parkinson-Krankheit anführen: Bei der Parkinson-Krankheit kommt es unter anderem zu einem abnormen Anstieg der Beta-Oszillationen in den Basalganglien, die maßgeblich an der motorischen Kontrolle beteiligt sind. Diese übermäßige Beta-Aktivität wird mit motorischen Symptomen wie Zittern und Steifheit in Verbindung gebracht. Bei der Tiefen Hirnstimulation, einem Therapieansatz für die Parkinson-Krankheit, werden die Beta-Oszillationen in den Basalganglien unterdrückt, um die motorischen Symptome zu lindern [34].

Die genaue funktionelle Bedeutung von Beta-Oszillationen ist noch immer Gegenstand intensiver laufender Forschung. Ihre genaue Rolle und die Art der Einbettung in komplexe, hirnpfysiologische Zusammenhänge ist nicht vollständig und abschließend geklärt. Umso größer ist die Bedeutung von Forschung auf

diesem Gebiet, um das Vorhandensein von Beta-Oszillationen in bestimmten Hirnregionen und ihre Modulation unter veränderlichen Bedingungen, sowie ihre Funktion besser zu verstehen.

μ-Oszillationen

Mu-Oszillationen (μ -Oszillationen, auch bekannt als Mu-Rhythmus) sind eine spezifische Art von Gehirnschwingungen, die im Alpha-Frequenzbereich (8-12 Hz) auftreten. Sie werden meist über dem Motorkortex abgeleitet.

Der Mu-Rhythmus ist vor allem im primären somatosensorischen Kortex und im präzentralen Motorkortex zu beobachten, die in die Planung, Ausführung und Wahrnehmung von Bewegungen integriert sind. Mu-Oszillationen werden typischerweise im Ruhezustand oder bei der passiven Beobachtung von Bewegungen festgestellt, insbesondere wenn keine Bewegung ausgeführt wird. Sie können, wie die Oszillationsmuster in anderen Frequenzbändern, mit dem EEG aufgezeichnet werden und treten als regelmäßige oszillatorische Muster im Alpha-Frequenzband auf. Typischerweise werden hierfür die Ableitungen der Elektroden C3, Cz und C4 (siehe Kap. 1.2.1 EEG) benutzt, die über dem präzentralen Motorkortex ableiten.

Die genaue Funktion der Mu-Rhythmus-Oszillationen ist Gegenstand intensiver Untersuchungen. Es wurden mehrere Theorien vorgeschlagen, um ihre Rolle in der Gehirnaktivität zu erklären. Eine Hypothese besagt, dass Mu-Rhythmen den "Ruhezustand" des sensomotorischen Kortex widerspiegeln, wenn dieser nicht aktiv mit der Ausführung oder Beobachtung von Bewegungen beschäftigt ist. Nach dieser Auffassung wirken die Mu-Oszillationen als Hemmmechanismus, der unnötige motorische Aktivitäten unterdrückt, selektive Aufmerksamkeit ermöglicht und unerwünschte Bewegungen verhindert [2], [24].

Eine weitere vorgeschlagene Funktion der Mu-Rhythmen bezieht sich auf ihre Beteiligung am System der Spiegelneuronen. Spiegelneuronen sind eine Klasse von Neuronen, die sowohl Aktivität zeigen, wenn eine Person eine bestimmte Handlung ausführt, als auch, wenn sie eine andere Person dabei beobachtet, wie sie dieselbe Handlung ausführt. Mu-Oszillationen wurden mit der Aktivität von Spiegelneuronen in Verbindung gebracht und sollen den Prozess der

motorischen Resonanz und des Handlungsverständnisses erleichtern. Durch die Unterdrückung des motorischen Kortex während der Beobachtung einer Handlung können Mu-Rhythmen dazu beitragen, zwischen selbst erzeugten und von außen beobachteten Handlungen zu unterscheiden.

Rolle in der Gesamtaktivität des Gehirns:

Mu-Rhythmus-Oszillationen sind Teil des umfassenderen Netzwerks von Hirnschwingungen und interagieren mit anderen Frequenzbändern, um kognitive Prozesse zu orchestrieren. Sie werden durch Aufmerksamkeit, Absicht und kognitive Anforderungen beeinflusst. Die Modulation von Mu-Rhythmen wurde während der Vorstellung motorischer Handlungen, der motorischen Vorbereitung und der Bewegungsausführung beobachtet. Darüber hinaus können Mu-Oszillationen durch motorisches Lernen beeinflusst werden und sind bei bestimmten neurologischen Erkrankungen wie Autismus-Spektrum-Störung und Parkinson-Krankheit verändert, was auf ihre Beteiligung an motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen hindeutet.

1.2 Grundlagen der verwendeten Methoden

1.2.1 EEG

Die Ursprünge und die Physiologie von Hirnoszillationen, die die Grundlage für die im EEG messbaren Signale bilden, wurden bereits eingangs dargelegt. Wie dort beschrieben stellt das EEG eine Methode dar, mit der eine räumlich und/oder zeitlich synchrone Aktivität von Neuronenpopulationen gemessen und quantifiziert werden kann. Dies beruht auf der Erfassung von durch Summationseffekte in messbare Bereiche verschobenen und durch Ladungsverschiebungen in den Neuronen generierten elektrischen Potenzialen [10, 13].

Abgeleitet werden diese Potenziale mittels der Kopfhaut anliegender Elektroden, die typischerweise mithilfe einer EEG-Haube systematisch und reproduzierbar platziert werden.

Elektrodenarten und Arbeitsweise

Zur Ableitung der Signale muss eine leitfähige Verbindung zwischen Kopfhaut und Elektrode hergestellt werden. Dies kann auf unterschiedliche Weise erreicht werden und die Elektroden können dabei unterschiedliche Arbeitsweisen haben. So stehen vorrangig gelbasierte, wasserbasierte oder Trockenelektroden zur Verfügung, die die leitende Verbindung mithilfe des jeweiligen Mediums herstellen und die für unterschiedliche Anwendungen jeweils eigene Vor- und Nachteile aufweisen. Verbunden sind die Elektroden mit einem Verstärker, der die detektierten, meist sehr schwachen Signale verstärkt und so besser sichtbar und untersuchbar macht. Weiter unterschieden werden kann in Elektroden, die einen eingebauten Vorverstärker besitzen (aktive Elektroden) und solche ohne (passive Elektroden).

Weit verbreitet in der Anwendung in wissenschaftlichem Kontext sind passive Elektroden, also solche, die ohne eingebauten Vorverstärker auskommen, deshalb allerdings eine Paarung mit einem auf die Kopfhaut aufgetragenen, abrasiven Gel erfordern, das durch Entfernung von Hautschuppen und Talgschicht den elektrischen Widerstand (Impedanz) der Haut verringert und so für ein gutes und stabiles EEG-Signal sorgt [16].

Herausforderungen und Artefakte

Schwache Signale, wie sie das EEG ableitet, sind sehr diffizil und entsprechend störanfällig. Störungen äußern sich hierbei in Form von Artefakten, die das saubere EEG-Signal „verunreinigen“ und so die Aussagekraft und Interpretierbarkeit herabsetzen. Die entsprechende Qualität der Daten zu sichern ist demnach eine der Hauptaufgaben beim Versuch der Ableitung von Hirnoszillationen, die Minimierung von Artefakten muss garantiert werden. Je nach Ursache und Herkunft lässt sich unterscheiden in technische und biologische Artefakte.

Technische Artefakte ergeben sich hierbei beispielsweise aus allgegenwärtigen elektrischen Feldern (z.B. von Stromkabeln, Lampen oder Ähnlichem), schlechtem Elektrodenkontakt bzw. zu hoher Impedanz oder Verstärkerrauschen.

Biologische Artefakte hingegen haben ihren Ursprung im untersuchten Organismus selbst, vorrangig werden sie durch Muskelaktivität generiert. Die Muskelaktivität generiert ein starkes Signal, das das diffizile und schwächere EEG-Signal überlagert und unlesbar macht. Des Weiteren kann es durch Schwitzen zu einer Veränderung der Leitungsfähigkeit der Haut kommen und einen sog. baseline drift auslösen. Dies bezeichnet eine Verschiebung der Nulllinie des Signals [16].

Das 10-20-System

Um die schon angesprochene, systematische und reproduzierbare Positionierung der Elektroden auf der Kopfhaut zu gewährleisten, werden sie in den meisten Fällen unter Zuhilfenahme einer entsprechend gestalteten EEG-Haube nach dem sog. internationalen 10-20-System platziert. Dies reduziert die Untersucherabhängigkeit und stellt die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten sicher. Erstmals vorgestellt wurde das System 1958 von Herbert H. Jasper [35]. Dieses System setzt zur Positionierung der Elektroden bestimmte anatomische Landmarken miteinander in Bezug und erreicht damit eine relative, zueinander immer im selben Verhältnis stehende Position der Elektroden. Im Gegensatz zur

alternativ möglichen, absoluten Koordinaten folgenden Platzierung wird dies notwendig, da die Schädelform und -größe zwischen Menschen variiert.

Die verwendeten anatomischen Bezugspunkte sind das Nasion und das Inion sowie die beiden präaurikulären Punkte. Die gedachten Verbindungslinien zwischen Nasion und Inion sowie zwischen den präaurikulären Punkten werden in verschiedenen Ebenen als Gesamtstrecke gemessen. Hierauf werden die Elektroden im Abstand von einem Anteil der Gesamtstrecke platziert: Die erste Elektrode nach 10% der Strecke und vier weitere in einem Abstand von jeweils 20% der Gesamtstrecke (siehe Abbildung 3). Die zuletzt platzierte Elektrode hat somit wieder einen Abstand von 10% der Gesamtstrecke zum nächsten anatomischen Bezugspunkt [35]. Um durch eine dichtere Abdeckung mit Elektroden eine bessere räumliche Auflösung des EEGs zu generieren, können weitere Elektroden in kürzeren Abständen, gemessen in Prozent der Gesamtstrecke, z.B. 10% (10-10-System) oder 5% (10-5-System) platziert werden [36, 37].

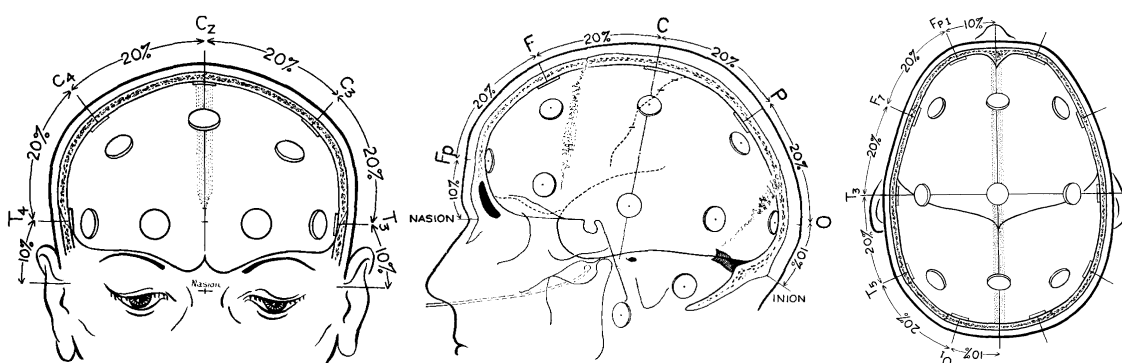


Abbildung 3: Das 10-20-System

Übernommen aus: Jasper, H. H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography:1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10(2), 370-375. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0013-4694\(58\)90053-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0013-4694(58)90053-1)

Systematisch eingeteilt und benannt werden die Elektroden ebenfalls nach ihrer Position auf dem Schädel bzw. innerhalb des Systems.

Der erste Buchstabe bezeichnet hierbei, in welchem Bereich sich die Elektrode befindet: F = Frontal, C = Zentral, P = Parietal, T = Temporal, O = Okzipital.

Elektroden in Grenzbereichen werden mit Doppelbezeichnung versehen (z.B. PO = Parietal-Okzipital).

Hinzu kommt eine Zahl und/oder ein weiterer Buchstabe: Ungerade Zahlen aufsteigend nach ihrer Entfernung von der Mittellinie zwischen Nasion und Inion nach links, gerade Zahlen aufsteigend nach ihrer Entfernung von der Mittellinie nach rechts und der Buchstabe „z“ für alle Elektroden, die sich genau auf der Mittellinie befinden [16] (siehe Abbildung 3).

Ein messbares Signal ergibt sich nur dann, wenn zwei (oder mehr) Elektroden gegeneinander gemessen werden. Je nachdem welche Elektroden dafür herangezogen werden, ergeben sich sog. Kanäle (Channel) und in der Konsequenz verschiedene Ableitungen. Diese führen dann die Signale der Hirnoszillationen, also der Ladungsverschiebungen und elektrischen Potenziale als Auslenkung von der elektrischen Nulllinie, typischerweise im Bereich einiger Mikrovolt (μV).

1.2.2 TMS

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nichtinvasives Verfahren zur Applikation lokaler Reize durch magnetische Felder, das auf verschiedene Art und Weise als Werkzeug zur Erforschung der Funktionsweise des Gehirns dienen kann, aber auch zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken eingesetzt wird. Nach der Entwicklung der transkraniellen elektrischen Stimulation 1982 (TES) [38], stellte die erste Beschreibung der TMS im Jahre 1985 durch Anthony Barker eine weitere Möglichkeit zur Stimulation von Muskel- und Nervengewebe dar [39].

Funktionsweise

Die TMS macht sich das physikalische Prinzip der elektromagnetischen Induktion zunutze: Die Stimulation erfolgt mittels einer oder mehrerer Magnetspulen, die nichtinvasiv auf dem Kopf eines Probanden platziert werden. Durch einen kurzen, starken elektrischen Puls in der Spule wird ein magnetisches Feld von mehreren hundert Mikrosekunden Dauer und einer magnetischen Flussdichte von bis zu 3 Tesla generiert, dessen Feldlinien senkrecht zum Stromfluss durch die Spule ausgerichtet sind. Dieses Magnetfeld kann seinerseits wieder einen senkrecht hierzu orientierten elektrischen Stromfluss bzw. Ladungsverschiebungen induzieren (siehe Abbildung 4). Der genaue Mechanismus der ausgelösten Depolarisation ist noch immer nicht in allen Einzelheiten geklärt, vieles deutet allerdings darauf hin, dass diese induzierten Ströme schlussendlich in der Lage sind, Aktionspotenziale in Neuronen auszulösen [40, 41].

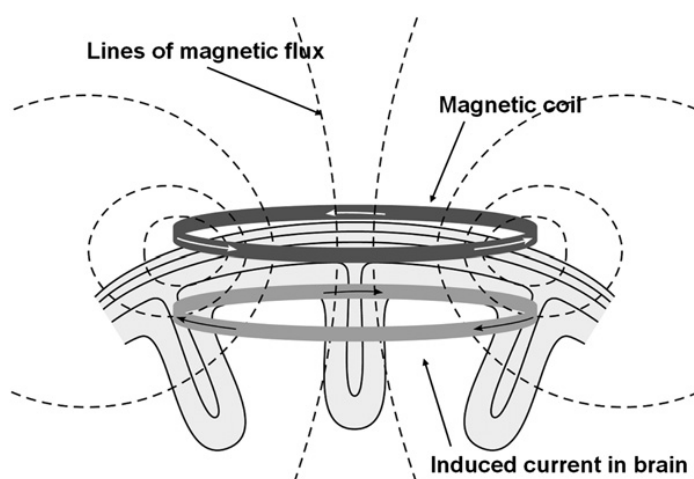


Abbildung 4: Funktionsweise der TMS

Übernommen aus: Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a prin *Neuron*, 55(2), 187-199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>

Erregung der Neuronen

Die Neuronen im Einflussbereich der TMS-Spule können auf zwei unterschiedliche Arten angeregt werden: Zum einen durch die Stärke des durch das Magnetfeld induzierten elektrischen Feldes selbst, zum anderen durch die o.g. dadurch induzierten Ladungsverschiebungen und induzierten Ströme. Die Depolarisation findet hierbei an der Stelle statt, an der parallel zum induzierten elektrischen Feld verlaufende Axone ihre Richtung ändern und sich räumlich vom elektrischen Feld wegbiegen [42]. Man spricht hier von der Erregungsschwelle, die bei Parallelität von Axon und elektrischem Feld am geringsten ist und ansteigt, je mehr der Winkel, in dem diese beiden Faktoren zueinanderstehen, zunimmt. Je weiter sich die Strukturen dabei von der Spule bzw. dem elektrischen Feld entfernt befinden, desto geringer ist der Einfluss, den das magnetische bzw. elektrische Feld ausüben kann, da die Stärke des Magnetfeldes unter Berücksichtigung von Faktoren wie Stromstärke in und Beschaffenheit der Spule näherungsweise exponentiell mit dem Abstand abfällt. Eine Stimulation lässt sich daher vor allem für Strukturen des schädelnahen Kortex relativ einfach umsetzen [40, 43].

Spulenarten

Die angewandten Magnetspulen können bei der TMS je nach Anwendungsgebiet und gewünschtem Effekt unterschiedliche Formen haben, so wird zwischen Rundspulen und Doppelspulen unterschieden. Erste generieren ein stärkeres, aber auch diffuseres, zweitens durch die Überlagerung der Magnetfelder am Schnittpunkt der beiden Spulen ein fokales fokussierteres Magnetfeld. Im Forschungskontext werden oft Doppelspulen eingesetzt, mit denen gewünschte Hirnareale besser anvisiert und getroffen werden können [40].

Reizweiterleitung und -Wirkung

Gegenstand intensiver Forschung mittels TMS ist unter anderem der Motorkortex des Menschen, also das System der Bewegungskontrolle und -physiologie. Wird in diesem Bereich ein TMS-Puls gesetzt, kann über die zunächst zentrale, dann

periphere Weiterleitung des Reizes ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) und letztlich ein Muskelzucken in einem oder mehreren bestimmten Muskeln ausgelöst werden. Die Stärke der Muskelantwort, repräsentiert durch die Amplitude des MEP kann mittels Elektroden registriert und aufgezeichnet werden [44]. Je stärker der TMS-Puls, desto stärker ist dabei die Reizantwort durch Rekrutierung von neuronalen und muskulären Strukturen. Das Verhältnis zwischen Stimulus und Antwort kann in einem Diagramm, der sogenannten Recruitment Curve, aufgetragen werden, unterscheidet sich je nach neuronaler Projektion und Repräsentation der Zielmuskulatur und kann beispielsweise durch bestimmte Medikamente beeinflusst werden [45].

Wichtig in diesem Zusammenhang ist außerdem noch die bereits kurz angesprochene Erregungsschwelle. In Bezug auf das Bewegungssystem spricht man hier von der motorischen Reizschwelle (Motor Threshold, MT). Dies bezeichnet den kleinstmöglichen Reiz, der gerade noch in der Lage ist, ein MEP zu generieren und eine Muskelantwort (bzw. in mindestens der Hälfte der Fälle ein MEP von $> 50 \mu\text{V}$) auszulösen [46]. Die Reizschwelle ist für unterschiedliche Muskeln und kortiko-motoneurale Projektionen unterschiedlich hoch. Sie kann außerdem stark zwischen Individuen variieren, ist intraindividuell allerdings relativ stabil [44, 47].

2. Material und Methoden

2.1 Methoden der Signalverarbeitung

2.1.1 Vorverarbeitung der EEG-Daten (Preprocessing)

Um die mittels EEG erfassten Daten zugänglich und verarbeitbar zu machen, müssen sie vorverarbeitet und vorbereitet werden, um die eigentlichen Analyseschritte so einfach wie möglich zu gestalten.

EEG-Daten sind häufig durch verschiedene Rauschquellen, Artefakte und nicht-neuronale Signale verunreinigt, die die zugrunde liegende Gehirnaktivität verschleiern können. Vorverarbeitungsmethoden zielen darauf ab, diese unerwünschten Signale zu entfernen oder zu reduzieren und die Qualität und Interpretierbarkeit der EEG-Daten zu verbessern.

Die Vorverarbeitung kann je nach Ziel der nachfolgenden Analyse unterschiedliche Schritte mit jeweils unterschiedlichen Methoden beinhalten. Diesbezüglich wichtige Elemente sind [48, 49]:

- **Prüfung der Datenqualität:** In diesem Schritt werden die EEG-Rohdaten visuell auf offensichtliche Artefakte, wie z. B. starkes Amplitudenrauschen oder Elektrodrift, überprüft.
- **Digitale Filterung:** EEG-Signale werden häufig durch Rauschen oder Artefakte aus verschiedenen Quellen verunreinigt, z. B. durch elektrische Störungen, Muskelaktivität und Augenbewegungen. Filtertechniken wie Hoch-, Tief- und Bandpassfilter können angewendet werden, um unerwünschte Frequenzen zu entfernen und das Signal-Rausch-Verhältnis der EEG-Daten zu verbessern [50].
- **(Re-) Referenzierung:** EEG-Signale werden in Bezug auf eine Referenzelektrode aufgezeichnet, die unerwünschte Signale in die EEG-Daten einbringen kann. Referenzierungstechniken, wie z.B. das Average referencing (AR, siehe Kap. 2.1.2 Methoden der digitalen Signal- und Datenverarbeitung), können verwendet werden, um diese unerwünschten Signale zu entfernen und die Qualität der EEG-Daten zu verbessern [49].

- **Entfernung von Artefakten:** EEG-Daten können durch verschiedene Quellen von Artefakten verunreinigt werden, z. B. durch Augenblinzeln, Muskelaktivität oder Elektrodendrift. Techniken zur Entfernung von Artefakten, wie z. B. die unabhängige Komponentenanalyse (ICA) oder regressionsbasierte Ansätze, können verwendet werden, um diese unerwünschten Signale aus den EEG-Daten zu identifizieren und zu entfernen [51].
- **Epochierung:** EEG-Daten werden häufig als Reaktion auf bestimmte Ereignisse oder Reize aufgezeichnet, wie z. B. visuelle oder auditive Hinweise. Bei der Epochierung werden die kontinuierlichen EEG-Daten in kleinere, diskrete Epochen unterteilt, die diesen Ereignissen oder Stimuli entsprechen, um die weitere Analyse zu erleichtern [49, 52].

2.1.2 Methoden der digitalen Signal- und Datenverarbeitung

Räumliche Filter

Das Gehirn generiert als Antwort auf Sinnesreize, Bewegungen oder andere Reize aus der Umwelt oder dem eigenen Körper sog. Ereigniskorrelierte Potenziale (*event-related potentials*, ERP). Diese Potenziale stellen für die Forschung reproduzierbare und damit gut zu untersuchende Ereignisse dar, die z.B. durch TMS ausgelöst und mittels EEG beobachtet werden können. Da sich hier räumliche und zeitliche Überschneidungen ergeben und die Potenziale außerdem unterschiedliche Quellen haben können, verlangen die einzelnen Ereignisse eine isolierte Betrachtung. Hierzu ist ein häufiges Wiederholen und anschließendes Mitteln der Signale und außerdem eine sog. räumliche Filterung der ursprünglichen EEG-Daten notwendig, die die Signale der einzelnen Elektroden bei der EEG-Ableitung in der Prozessierung der Daten unterschiedlich stark gewichtet.

Es gibt eine Vielzahl von mathematischen Modellen, die eine solche Filterung beschreiben. Generell kann unterschieden werden in stationäre (*stationary spatial filters*) und adaptive (*adaptive spatial filters*) Filter [53].

Stationäre Filter

Wie der Name impliziert, sind stationäre Filter „stationär“, ändern sich also in ihrer Art und Gewichtung im räumlichen und zeitlichen Verlauf nicht. EEG-Daten und ERPs tun dies allerdings, weshalb durch das Anwenden von stationären Filtern auf hochvariable, nichtstationäre Signale Daten und Ereignisse missinterpretiert werden können. Sie erfreuen sich trotz dieser Einschränkungen großer Beliebtheit, da sie viel leichter, schneller und einfacher anzuwenden sind, als die in der Handhabung viel aufwändigeren adaptiven Filter [53].

Beispiele für solche Filter sind:

- Vertex reference (VR): Das Signal der Cz-Elektrode wird von allen anderen Elektroden subtrahiert.
- Average reference (AR): Subtraktion des Mittelwerts der EEG-Signale aller Elektroden vom Signal jeder einzelnen Elektrode.
- Surface Laplacian (SL): Berechnung einer gewichteten, lokalen Kombination von Umgebungselektroden und dem Signal der betrachteten Elektrode. Diese Berechnung ermöglicht u.a. eine Verbesserung der räumlichen Auflösung des EEG [52].
- Contralateral difference (CD): Subtraktion des Signals der Elektrode auf der gegenüberliegenden Seite (in Referenz zur sagittalen Mittellinie).

Adaptive Filter

Adaptive Filter hingegen passen sich räumlichen und zeitlichen Veränderungen an und tragen damit dem Umstand Sorge, dass ERPs in hohem Maße „nichtstationär“ und EEG-Signale über Raum und Zeit sehr variabel sind. Sie weisen zwar damit nicht die Defizite der stationären Filter auf und reduzieren das Risiko einer Fehlinterpretation der Daten, sind aber deutlich schwerer anzuwenden, da ihre richtige Verwendung fortgeschrittene Vorkenntnisse erfordert. Beispiele für solche Filter sind die Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis*, PCA) und die Unabhängigkeitsanalyse (*independent component analysis*, ICA) [53].

Hauptkomponentenanalyse, PCA

Die Hauptkomponentenanalyse dient als Werkzeug der multivariaten Statistik zur Strukturierung großer Datensätze durch die Reduktion der Dimensionen bzw. Freiheitsgrade. Sie hat dabei zum Ziel, die Mischung statistisch unabhängiger Zufallsvariablen des Datensatzes in eine geringe Zahl von Linearkombinationen zu unterteilen, die sog. Hauptkomponenten. Dabei erfolgt die Berechnung der Hauptkomponenten anhand der Maximierung der Varianz der Daten in Richtung der jeweiligen Komponente. Dies geschieht unter der Annahme, dass die Komponenten, die die Varianz maximieren, gleichzeitig den größten Informationsgehalt zur Erklärung und Interpretation der Daten haben. Der Anteil, den die Komponenten an der Gesamtvarianz der Daten haben, entspricht ihrer Gewichtung bezüglich der Repräsentation des Gesamtdatensatzes. Mit steigender Anzahl der genäherten Komponenten nimmt dieser Anteil ab, die erste Komponente repräsentiert die Daten also näherungsweise am besten. Die Interpretierbarkeit des Datensatzes wird bei möglichst großem Informationsgehalt durch die Unterteilung in Hauptkomponenten, die weiterhin einen Großteil der Daten erklären, stark verbessert [54]. Ein entscheidender Nachteil der Methode allerdings ist, dass ausschließlich die Varianz zur Strukturierung des Datensatzes herangezogen wird. Das Ziel, einen möglichst großen Anteil der Varianz mit möglichst wenigen Dimensionen, also Hauptkomponenten, erklären zu wollen, kann zur Folge haben, dass die größte Varianz unter anderem durch Artefakte zustande kommt. Die Varianz kann also durch Signale aus unterschiedlichen Quellen mitunter am besten erklärt bzw. maximiert werden, weshalb die Hauptkomponentenanalyse nicht zur Separierung unterschiedlicher Quellen von Signalen geeignet ist [55].

Mathematisch realisiert wird dies durch Annäherung einer Geraden an die Daten, vorliegend als Punktwolke in einem p -dimensionalen kartesischen Koordinatensystem, sodass die Summe der (quadrierten) Abstände der Datenpunkte rechtwinklig zu dieser Geraden minimal werden. Dies ist gleichbedeutend mit einer Maximierung der (quadrierten) Abstände der Datenpunkte vom Zentrum der Daten, also der Varianz. Die angenäherte

Gerade, der rechtwinklige Abstand zum Datenpunkt und der Abstand des Datenpunktes vom Zentrum der Daten (a^2 , konstant) spannen ein Dreieck auf, welches mittels des Satzes des Pythagoras ($a^2 + b^2 = c^2$) den Schluss erlaubt, dass eine Minimierung der rechtwinkligen Abstände (b^2) umgekehrt eine Maximierung der Varianz der Daten bedeutet, da so eine Maximierung der Abstände in Richtung der angenäherten Geraden (c^2) erreicht wird.

Die bestmöglich approximierende Gerade ist die erste Hauptkomponente und stellt eine Linearkombination der statistisch unabhängigen Zufallsvariablen dar [54, 56] (siehe Abbildung 5).

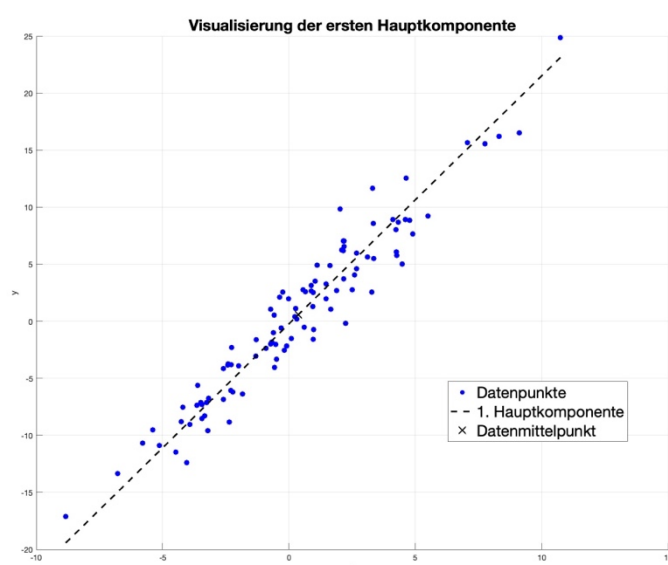


Abbildung 5: Visualisierung der PCA.

Blind-Source-Separation (BSS), Cocktail-Party-Problem

Für die folgende Methode der Unabhängigkeitsanalyse ist das sog. Cocktail-Party-Problem von Bedeutung. Der Begriff Cocktail-Party-Problem oder Cocktail-Party-Effekt beschreibt ein Szenario, bei dem (wie z.B. bei einer Unterhaltung auf einer Cocktail-Party) mehrere zusammengemischte Signale von unterschiedlichen Quellen abhängig von der Position ihrer Aufzeichnung interpretiert werden sollen. Der Mischprozess ist hierbei unbekannt, es sollen die ursprünglichen Signale aus den gemischten Signalen errechnet werden [57].

Übertragen auf das EEG bedeutet dies, dass Signale, die durch bestimmte, zu untersuchende Aktivität in umschriebenen Hirnarealen zustande kommen oder durch kognitive Prozesse bedingt werden, von anderen, nicht relevanten

Signalen getrennt werden sollen. Die Schwierigkeit besteht darin, dass all diese Informationen nur als Mischsignal gesammelt werden können, es bedarf also mathematischer und statistischer Methoden, um die einzelnen Signale so gut wie möglich voneinander zu trennen und gewünschte Informationen zu extrahieren. Diese Aufgabe wird auch als sog. Blind-Source-Separation (BSS) bezeichnet [58, 59].

Unabhängigkeitsanalyse, ICA

Die Unabhängigkeitsanalyse ist, wie die Hauptkomponentenanalyse ein Werkzeug der multivariaten Statistik zur Strukturierung von großen Datensätzen. Sie kommt beispielsweise beim oben beschriebenen Cocktail-Party-Problem und der Blind-Source-Separation bei EEG-Daten zum Einsatz [60]. Im Gegensatz zur Hauptkomponentenanalyse erfolgt die Unterteilung in Komponenten allerdings nicht mittels Maximierung der Varianz, sondern durch die Maximierung der stochastischen Unabhängigkeit [51]. Es wird also versucht, die größtmögliche Unabhängigkeit der Komponenten voneinander herbeizuführen. Auf diese Weise können beispielsweise im EEG Quellen unterschiedlicher Lokalisation mit unterschiedlichem Output aus einem Mischsignal heraus identifiziert und die dazugehörigen Anteile am Mischsignal rekonstruiert werden.

Für die mathematische Umsetzung durch einen Algorithmus ergeben sich einige Schritte und Vorgaben. Im Zentrum steht die Maximierung der Unabhängigkeit der Variablen durch eine Verteilung, die möglichst weit von der Normalverteilung (gaussian) abweicht (non-gaussian) [61] (siehe Abbildung 6: Die beiden Abbildungen zeigen beispielhaft und geometrisch die Funktionsweise der ICA.). Grundlage für diese Aussage ist der zentrale Grenzwertsatz (central limit theorem), der besagt, dass die Summe zweier Zufallsvariablen normaler verteilt und somit abhängiger ist als die beiden einzelnen Variablen [62]. Es muss also versucht werden, die Verteilung so wenig normal wie möglich zu machen, um ihre Unabhängigkeit zu maximieren.

Ein Maß für die Unabhängigkeit von Variablen ist ihre Entropie (H), ein Maß für die „Unordnung“ in einem System. Je höher die Entropie, desto unabhängiger

sind die Variablen voneinander. Eng verbunden damit ist der Begriff der Transinformation oder gemeinsamen Information (T , mutual information). Diese beiden Größen sind miteinander verbunden [61, 63]:

$$H(x_1, x_2) = H(x_1) + H(x_2) - T(x_1, x_2)$$

Mischsignale aus verschiedenen Quellen, detektiert an verschiedenen Punkten, beinhalten ein hohes Maß an gemeinsamen Informationen. Um die ursprünglichen Quellen und Signale mittels Unabhängigkeitsanalyse rekonstruieren zu können, sollte angenommen werden, dass die einzelnen Komponenten ausschließlich Information enthalten, die in keiner anderen Komponente zu finden, also maximal unabhängig voneinander sind.

Durch obenstehende Formel wird ersichtlich, dass das gewünschte Ziel der Minimierung der gemeinsamen Information durch Maximierung der Entropie bewerkstelligt werden kann.

Geometrisch interpretiert kommt die Datenverarbeitung durch ICA einer Rotation eines Datensatzes gleich, sodass die Entropie der projizierten Verteilung der Variablen möglichst maximal wird (siehe Abbildung 6). Auf diese Art und Weise können möglichst unabhängige, nicht miteinander korrelierte Komponenten identifiziert werden [61]. Die Unabhängigkeitsanalyse ist also ein maßgebliches Werkzeug bei der BSS.

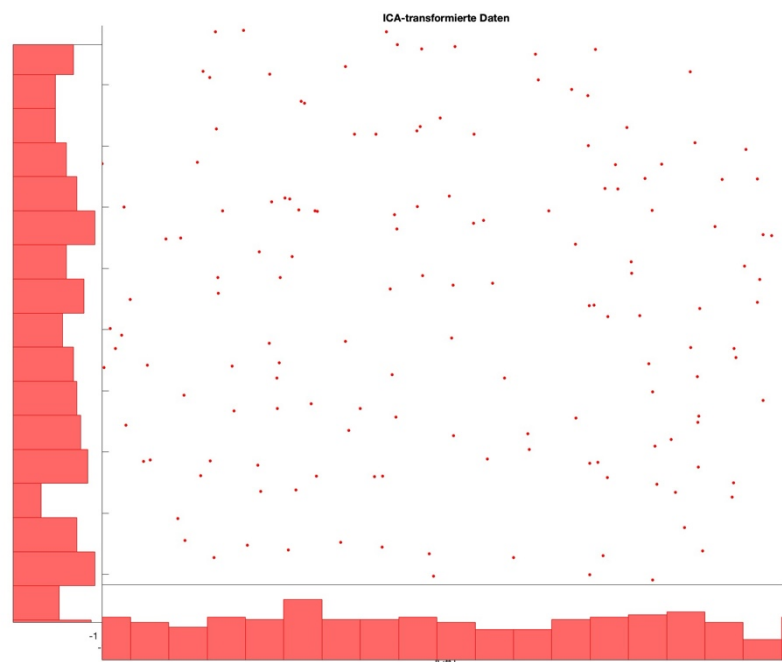
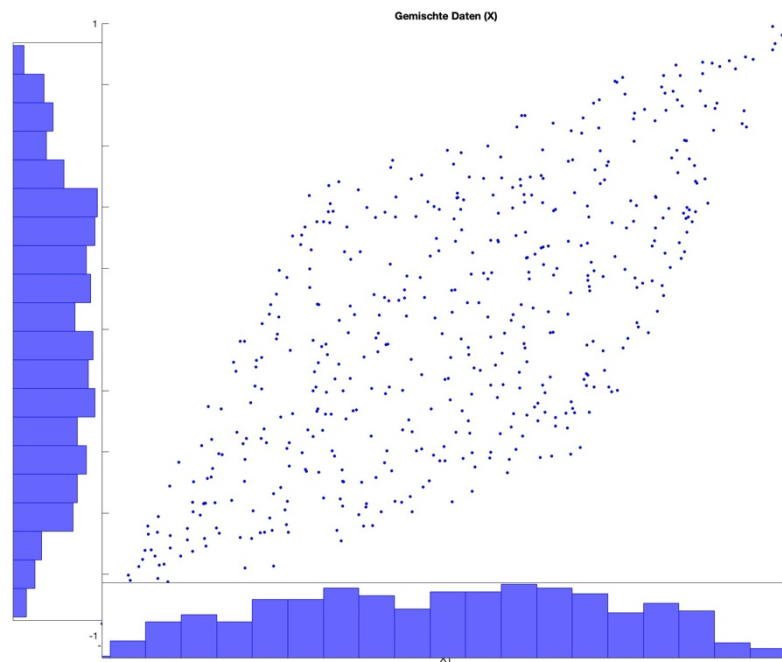


Abbildung 6: Die beiden Abbildungen zeigen beispielhaft und geometrisch die Funktionsweise der ICA.

Der Datensatz wird rotiert, dabei wird die Entropie maximal und die Datensätze so unabhängig wie möglich voneinander. Dies ist anhand der Histogramme leicht ersichtlich, da in der oberen Abbildung eine annähernd normale Verteilung vorliegt, in der unteren klar eine nicht-normale.

Zeitliche Filter

Neben den räumlichen Filtern, die das EEG-Signal unter Gesichtspunkten der räumlichen Verteilung analysieren, gibt es auch Filter, die dasselbe unter Aspekten tun, die den zeitlichen Verlauf der Signale betreffen. Die zeitliche Filterung hat zum Ziel, bestimmte, gewünschte Frequenzbereiche im Signal über die Zeit zu erhalten und unerwünschte herauszufiltern bzw. abzuschwächen [50]. Zu diesen unerwünschten Anteilen gehören verschiedene Formen des Rauschens (noise), die die Untersuchung des Signals erschweren und keinen wesentlichen Informationsgehalt haben. Hier sind beispielsweise das Rauschen in Form von Beeinträchtigungen durch das 50-Hz-Wechselstrom-Rauschen von Stromleitungen (power-line interference), Schweiß- und Muskelartefakte oder eine Drift der Grundlinie (baseline drift) zu nennen [64].

Beispiele für solche Filter sind:

- **Hochpass-Filter** (Highpass-Filter, Tieffrequenz-Filter): Filterung bzw. Abschwächung tieffrequenter Anteile des Signals, kann beispielsweise slow drift entfernen und die Signal-to-Noise-Ratio (SNR) verbessern [64, 65].
- **Tiefpass-Filter** (Lowpass-Filter, Hochfrequenzfilter): Filterung bzw. Abschwächung hochfrequenter Anteile des Signals, wie z.B. Muskelartefakte [64], wird als anti-aliasing oder „Nyquist“ Filter eingesetzt wenn die sample rate reduziert werden soll.
- **Bandbreiten-Filter** (Bandpass-Filter): Filter, der lediglich Signale eines bestimmten Frequenzbereichs passieren lässt. Höhere und niedrigere Frequenzbereiche werden gefiltert bzw. abgeschwächt [50].
- **Bandsperren-Filter** (Bandstop-Filter): Filter, der lediglich Signale eines bestimmten Frequenzbereichs ausfiltert bzw. abschwächt. Höhere und niedrigere Frequenzbereiche können den Filter passieren [50].
- **Kerbfiler** (Notch-Filter): Spezifischer Bandsperren-Filter zur Ausfilterung von Frequenzen in einem engen Bereich, verwendet z.B. zum Entfernen des 50-Hz-Wechselstromrauschens [64].

Diese zeitlichen Filter dienen im Wesentlichen dazu, das EEG-Signal im Zeitverlauf zu bereinigen und einer besseren Verarbeitung und Untersuchbarkeit zugänglich zu machen. Die Anwendung der Filter birgt immer das Risiko eines ungewollten Informationsverlustes durch Abschwächung relevanter Anteile des Signals im jeweiligen Frequenzbereich [50]. Hierzu gehört auch eine Phasenverschiebung aufgrund der Nichtlinearität der Filterantwort. Die Stärke der Filterung wird in der Maßzahl der sog. filter order angegeben; je höher die filter order, desto stärker wird anhand der gegebenen Bedingungen gefiltert bzw. abgeschwächt.

Zeit-Frequenz Analyse

Spektralanalyse und Fourier-Transformation

In einem EEG-Rohdatensignal sind eine Menge Informationen enthalten, die mittels verschiedener Werkzeuge und Methoden extrahiert werden können. Von zentralem Interesse bei EEG-Daten und der vorliegenden Arbeit ist die Zerlegung des zusammengesetzten Signals in einzelne, darin enthaltene Frequenzbereiche [66]. Es soll also eine Betrachtung im Frequenzbereich (frequency domain), anstatt im Zeitbereich (time domain) erfolgen. In der praktischen Anwendung wird dies mithilfe der sog. Spektraldichteschätzung (spectral estimation) angewandt, die darauf abzielt, die spektrale Leistungsdichte (spectral density) eines Signals zu schätzen, d. h. Informationen darüber zu geben, aus welchen Einzelsignalen verschiedener Frequenzbereiche sich das Mischsignal zusammensetzt [52]. In Darstellung über die Frequenz ergibt sich das Leistungsdichtespektrum (Power-Spectral-Density), das zeigt, wieviel der Gesamtleistung des Signals auf die einzelnen Frequenzen entfällt [67] (siehe Abbildung 7).

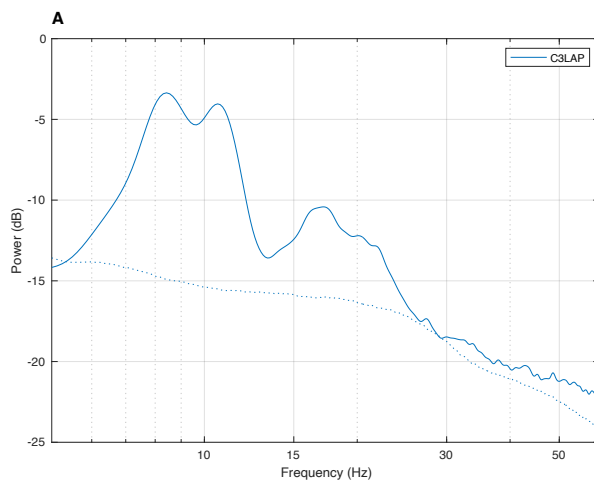


Abbildung 7: Beispiel für eine Spektralanalyse aus EEG-Daten

Mathematisch umgesetzt wird dies durch die Fourier-Transformation oder Fourier-Analyse, die eine Transformation der Daten aus der Zeitdarstellung in die Frequenzdarstellung leisten kann [68]. Benannt ist dieses Verfahren nach dem französischen Mathematiker Jean-Baptiste Joseph Fourier, der im 19. Jahrhundert Fourier-Reihen untersuchte [69]. Unter dem Begriff sind vier verschiedene Analysemethoden zusammengefasst, die unterschiedliche Signalkategorien verarbeiten können. Von Bedeutung für die Signalverarbeitung

bei EEG-Daten ist hierbei lediglich die sog. Diskrete-Fourier-Transformation (DFT), die bei zeitdiskreten, periodisch fortgesetzten Signalen angewandt wird und diese aus dem Zeitbereich mittels Zerlegung in Sinus- und Kosinuskomponenten in den Frequenzbereich überführt [66]. In der praktischen Nutzung kommen meist optimierte Algorithmen zur Anwendung, die auch als Fast-Fourier-Transformation (FFT) bezeichnet werden und eine Anwendung auf modernen Computern möglich machen. Hierbei sei vor allem die von James Cooley und John Tukey 1965 vorgestellte Variante erwähnt, die als die bekannteste gilt und auf der viele weitere basieren [70].

^

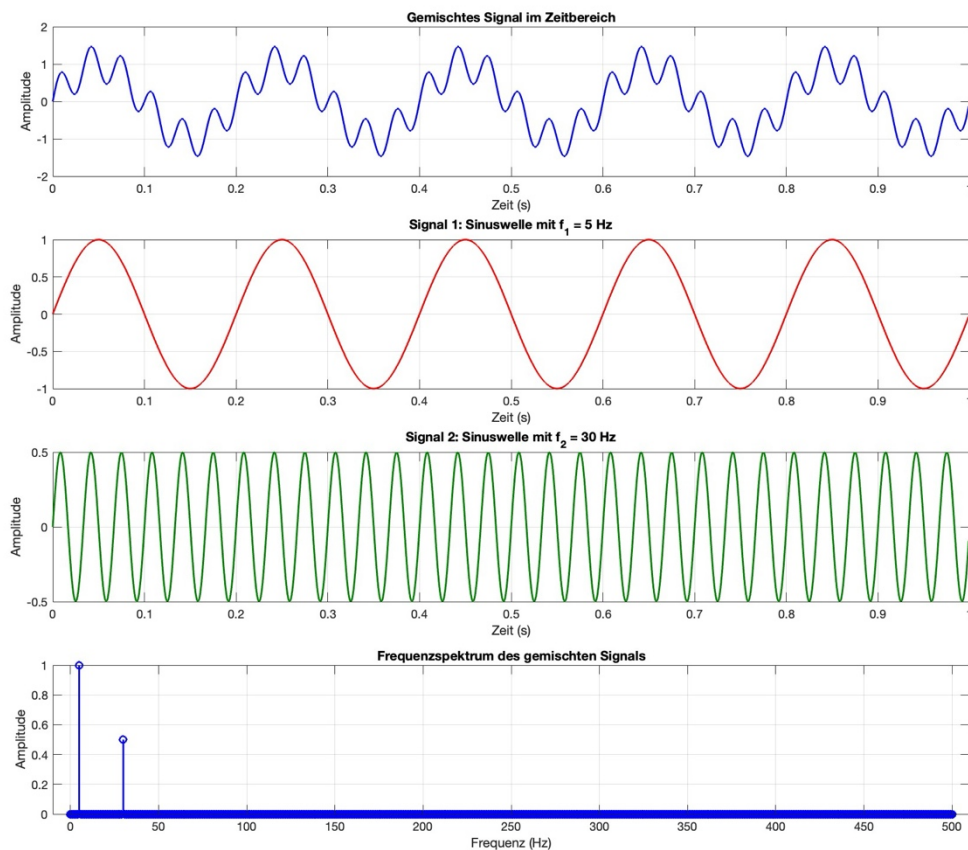


Abbildung 8: Schematisch die Funktionsweise der Fourier-Transformation.

Oben: Ein gemischtes Signal, das sich aus verschiedenen Frequenzen zusammensetzt.

Mitte: Die beiden im gemischten Signal enthaltenen Einzelsignale.

Unten: Frequenzspektrum des gemischten Signals. Zeigt also, welche Frequenzen die im gemischten Signal enthaltenen Frequenzen besitzen.

Zeit-Frequenz-Darstellungen

EEG-Signale sind sog. nichtstationäre Signale, d.h. sie verändern Ihre Eigenschaften über die Zeit. Insbesondere beinhalten sie unterschiedliche Frequenzanteile, die sich im Zeitverlauf ändern [66]. Diese Informationen über die zeitliche Veränderung des Frequenzspektrums gehen zwar bei der Fourier-Transformation nicht verloren, kommen allerdings nicht zur Darstellung. Sie sind somit in den Daten „versteckt“ und der Interpretation nicht unmittelbar zugänglich [68].

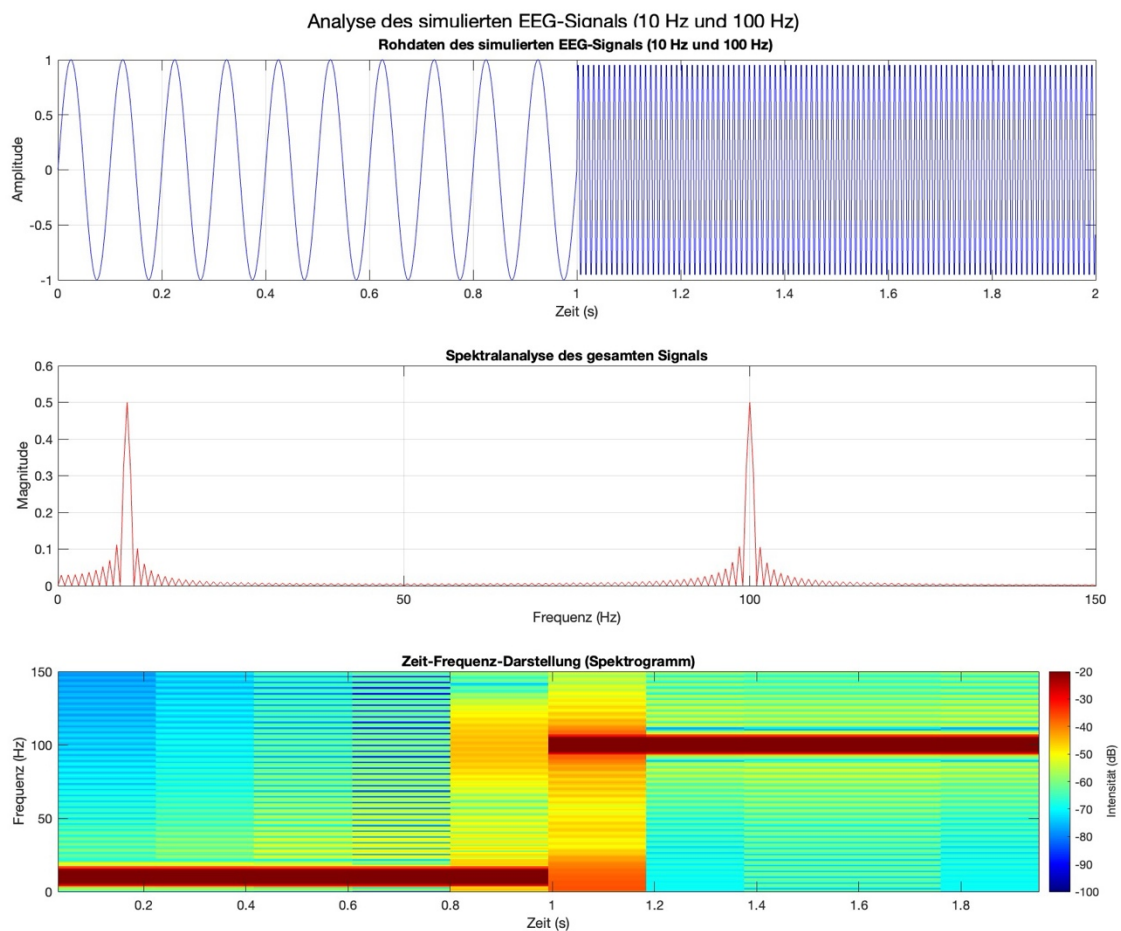


Abbildung 9: Beispielhafte Darstellung der Funktionsweise einer Zeit-Frequenz-Analyse

Oben: Rohdaten des simulierten Signals

Mitte: Spektralanalyse des Signals

Unten: Spektrogramm nach STFT

Soll nun zusätzlich noch eine Darstellung der zeitlichen Entwicklung der mittels Fourier-Transformation ermittelten Frequenzanteile erfolgen, muss diesem

Umstand in der Frequenzanalyse Sorge getragen werden. Es bedarf hier modifizierter Verfahren, deren Ergebnisse als sog. Spektrogramme (siehe Abbildung 9) dargestellt werden können und den zeitlichen Verlauf der Frequenzanteile darstellen [71]. Eines dieser Verfahren ist die Kurzzeit-Fourier-Transformation (Short-Time-Fourier-Transform, STFT), bei der ein gleitendes Analysefenster konstanter Länge schrittweise über die Daten geschoben wird. Für jedes Analysefenster wird zum jeweiligen Zeitpunkt eine Fourier-Transformation durchgeführt und das Signal somit im zeitlichen Verlauf in seine Frequenzanteile zerlegt.

Leck-Effekt/Spectral leakage

Da EEG-Signale endlich lang sind, somit auch nur in einem endlich langen Beobachtungszeitraum analysiert werden können und außerdem keine perfekte Periodizität aufweisen, ergibt sich in der Praxis eine als Leck-Effekt (spectral leakage) bezeichnete Schwierigkeit. Dieses Phänomen beschreibt das Vorkommen von Frequenzanteilen innerhalb des errechneten Spektrums, die nicht dem wahren Frequenzinhalt des Signals entsprechen. Es findet sich eine Verteilung („Leck“) von Spektralkomponenten auf andere Frequenzbereiche (siehe Abbildung 10), wodurch der wahre Frequenzinhalt verzerrt wird [71]. Dies ließe sich nur bei einem nur theoretisch möglichen, unendlichen Beobachtungszeitraum vermeiden.

Der Leck-Effekt ergibt sich indirekt aus der mathematischen Vorgehensweise der DFT selbst: Wird ein Signal der Dauer T in ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz $1/T$ zerlegt, so werden Frequenzanteile, die keinem ganzzahligen Vielfachen der Grundfrequenz entsprechen, auf alle anderen Frequenzwerte verteilt [72]. Bildlich gesprochen bedeutet dies, dass die DFT ein Signal in Intervalle, also „Analysefenster“ einteilt, anhand derer der Signalausschnitt periodisch fortgesetzt wird. Passt die Periode des Signals ganzzahlig in das Analysefenster, tritt kein Leck-Effekt auf, die Frequenz entspricht einem ganzzahligen Vielfachen der Grundfrequenz. Bei Periodendauern, bei denen dies nicht der Fall ist, ergeben sich bei der periodischen Fortsetzung an den

Intervallübergängen Diskontinuitäten, die zum „Lecken“ der Frequenzanteile und deren Verteilung auf das Spektrum führen [73].

Fensterung

Bei nichtstationären Signalen kann der Leck-Effekt nicht gänzlich vermieden, wohl aber verringert werden, indem das Signal innerhalb eines jeden Betrachtungsintervalls mit einer sog. Fensterfunktion (window function) multipliziert [74]. Das Ziel ist dabei eine dem Verlauf der Fensterfunktion innerhalb des Fensters entsprechende Gewichtung des Signals und insbesondere eine Abschwächung der Signalamplitude an den Enden des Fensters, um die oben erwähnten Diskontinuitäten an den Intervallgrenzen zu minimieren. Dadurch wird ein möglichst periodisches Signal bei der rechnerischen Fortsetzung generiert, was die Spektralanalyse durch Abschwächung der eigentlich im Signal nicht enthaltenen Frequenzanteile verbessert.

Die Qualität der Fensterung und damit die Interpretierbarkeit kann anhand von drei Faktoren gemessen werden: Zeitliche Auflösung (Breite des Zeitfensters), spektrale Auflösung (Breite der Verteilung um einen Frequenzanteil) und Seitenbanddämpfung (Spektralenergie der umgebenden Frequenzanteile). Je höher allerdings die zeitliche Auflösung, desto niedriger die spektrale und umgekehrt. Es muss ein Kompromiss gefunden werden zwischen möglichst hoher zeitlicher Auflösung (schmales Zeitfenster), möglichst hoher spektraler Auflösung (schmale Verteilung um einen bestimmten Frequenzanteil) und möglichst hoher Seitenbanddämpfung (niedrige Spektralenergie der umgebenden Frequenzanteile) [72].

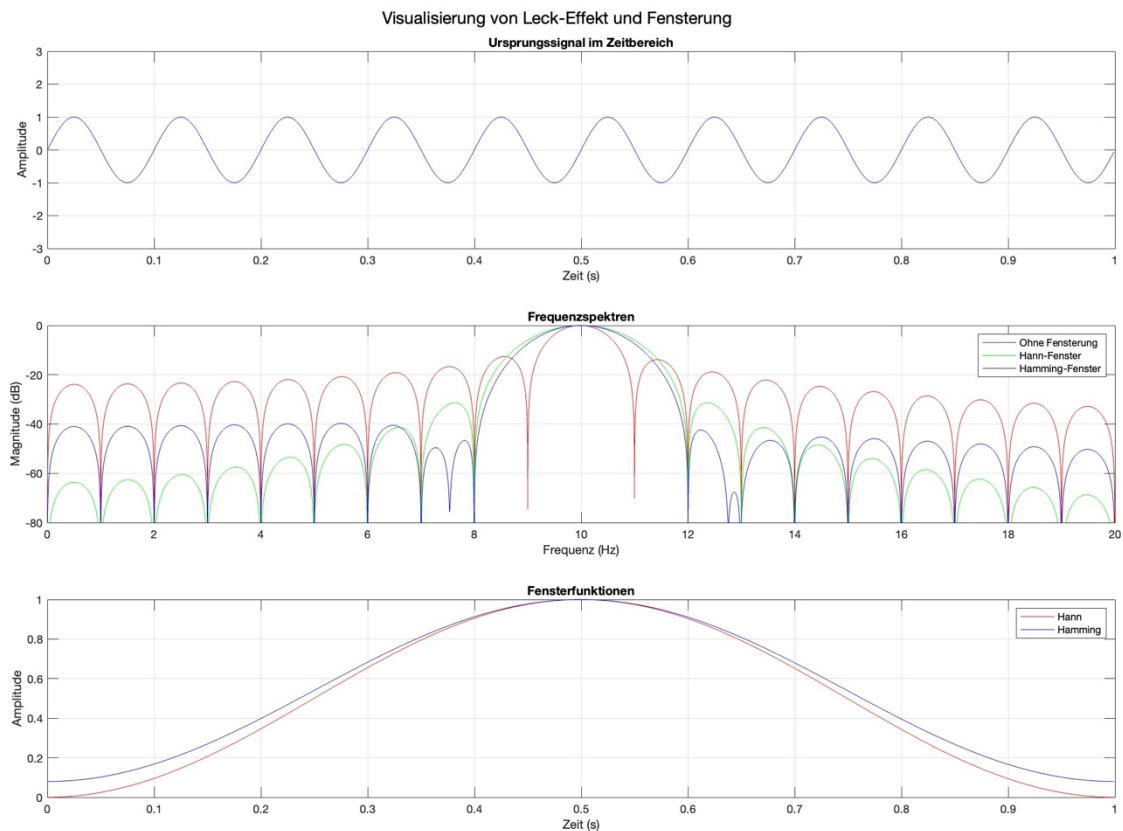


Abbildung 10: Schematische Verdeutlichung des Spectral leakage und der Wirkung der Fensterfunktionen, beispielhaft dargestellt an den Hann- und Hamming-Fensterfunktionen.

Oben: Ursprungssignal mit 10 Hz

Mitte: Frequenzanalysen mit und ohne Fensterung. Es ist klar ersichtlich, dass der Leck-Effekt durch Fensterung reduziert und der „echte“ Frequenz-Peak bei 10 Hz augmentiert werden kann.

Unten: Form der Fensterfunktionen

Hann- und Hamming-Fensterfunktionen sind zwei der häufig verwendeten Fensterarten, um den Leck-Effekt zu reduzieren. Das Hann-Fenster folgt der Kosinusform, fällt an den Enden auf 0 ab und bietet eine gute Balance zwischen spektraler Auflösung und Seitenbanddämpfung. Es hat jedoch eine geringere Amplitude der Hauptlobe als das Hamming-Fenster. Das Hamming-Fenster hingegen wurde speziell entwickelt, um eine höhere Seitenbanddämpfung zu erreichen, wodurch unerwünschte Frequenzanteile stärker unterdrückt werden als beim Hann-Fenster. Während das Hann-Fenster eine stärkere Abschwächung an den Enden aufweist, bleibt das Hamming-Fenster nahe der Mitte konstanter, wodurch eine bessere Amplitudenstabilität gewährleistet wird.

Sampling

Sampling bezeichnet den Prozess der Auswahl einer Teilmenge (Stichprobe) aus einer größeren Grundgesamtheit. Ziel ist es, durch die Analyse der Stichprobe Rückschlüsse auf die Eigenschaften der gesamten Population zu ziehen. Es bildet die Grundlage für viele statistische Verfahren und Datenanalysen, insbesondere bei großen oder kontinuierlichen Datensätzen, wie sie in der Signalverarbeitung oder Neurowissenschaft häufig vorkommen.

Es gibt verschiedene Ansätze zur Stichprobenziehung:

- **Zufälliges Sampling:** Jedes Element der Grundgesamtheit hat die gleiche Wahrscheinlichkeit, ausgewählt zu werden. Dies ist die gängigste Methode, um eine repräsentative Stichprobe zu erstellen.
- **Stratifiziertes Sampling:** Die Grundgesamtheit wird in Subgruppen unterteilt, und aus jeder Gruppe wird eine Stichprobe gezogen. Dies stellt sicher, dass alle relevanten Gruppen angemessen repräsentiert sind.
- **Systematisches Sampling:** Elemente werden in festen Intervallen aus einer geordneten Liste ausgewählt.
- **Bootstrapping:** Wiederholtes Ziehen von Stichproben mit Zurücklegen aus den vorhandenen Daten, um die Variabilität von Schätzungen zu bewerten.

In der Signalverarbeitung im Besonderen beschreibt Sampling die Umwandlung eines kontinuierlichen Signals (z. B. ein analoges EEG-Signal) in ein diskretes Signal durch Abtastung in regelmäßigen Zeitintervallen. Diese Abtastung ermöglicht die Verarbeitung von Signalen mit digitalen Methoden und ist ein unverzichtbarer Schritt bei der Analyse neuronaler Daten. Hierbei ist die Wahl einer geeigneten Abtastrate entscheidend, um Alias-Effekte zu vermeiden und das Signal korrekt und in der richtigen Auflösung darzustellen. Eine fehlerhafte Abtastung kann außerdem zu Verzerrungen oder Verlusten von Informationen führen.

Auch in statistischen Analysen, wie Permutationstests (siehe Kap 2.2 Signifikanzanalyse: Permutation statistics), spielt Sampling eine entscheidende

Rolle bei der Erstellung von Nullverteilungen. Hierbei werden Stichproben wiederholt zufällig gemischt (permutiert), um die Wahrscheinlichkeit zu schätzen, dass ein beobachtetes Ergebnis durch Zufall zustande gekommen ist. Sampling ermöglicht es dabei Annahmen über die zugrunde liegende Verteilung zu umgehen (nichtparametrische Tests), die Robustheit der Analyse gegenüber Ausreißern oder nicht-normalverteilten Daten sicherzustellen und die Analyse großer Datensätze effizient durchzuführen.

1/f-Power-Spektrum

Ein charakteristisches Merkmal der elektrischen Hirnaktivität ist das sogenannte 1/f-Power-Spektrum einer aperiodischen Hirnaktivität, auch bezeichnet als "Pink Noise". Es beschreibt die inverse Beziehung zwischen Frequenz und Signalintensität (Power): Mit zunehmender Frequenz nimmt die Power exponentiell ab, was zu einem spektralen Verlauf führt, der auf einem logarithmischen Plot eine negative Steigung zeigt. Im Gegensatz zu weißem Rauschen, bei dem alle Frequenzen mit gleicher Intensität vertreten sind, weist pinkes Rauschen eine stärkere Gewichtung niederfrequenter Komponenten auf. Dieses Muster ist nicht nur typisch für neuronale Oszillationen, sondern auch in einer Vielzahl natürlicher Systeme zu beobachten, was auf seine fundamentale Bedeutung hinweist [75, 76].

Im Kontext der Hirnforschung wird das 1/f-Spektrum oft als Hintergrundrauschen interpretiert, das durch die Summation vieler unabhängiger neuronaler Prozesse entsteht. Es spiegelt die intrinsische Dynamik des Gehirns wider und bildet die Grundlage für die Überlagerung spezifischer Oszillationen wie Alpha-, Beta- oder Gamma-Bänder [77]. Diese Oszillationen manifestieren sich als Abweichungen vom 1/f-Hintergrundrauschen und können daher als "signaturhafte" Aktivitätsmuster betrachtet werden, die spezifische kognitive oder motorische Funktionen repräsentieren.

Das 1/f-Spektrum ist frequenzübergreifend relevant, spielt aber auch im Kontext von Beta-Oszillationen eine besondere Rolle. Während Beta-Oszillationen als rhythmische Aktivität im Frequenzbereich von 13–30 Hz auftreten, ist ihre Ausprägung häufig in den Verlauf des 1/f-Spektrums eingebettet. Dies hat methodologische Implikationen: Die Trennung zwischen oszillatorischen Komponenten und dem zugrunde liegenden 1/f-Hintergrundrauschen stellt eine Herausforderung dar, da beide Signale überlappen können [78]. In der Signalverarbeitung muss das 1/f-Spektrum der aperiodischen Hirnaktivität im Besonderen berücksichtigt werden [79].

IRASA

EEG-Signale sind komplexe Signale, die aus unterschiedlichen Komponenten mit jeweils unterschiedlichen Einflussgrößen zusammengesetzt sind. Sie enthalten in variablen Anteilen sowohl rhythmische als auch arrhythmische Komponenten, die unterschiedlichen Ursprungs und somit Ausdruck verschiedener neurophysiologischer Mechanismen sein können [75, 80]. Rhythmische Komponenten finden ihren Ursprung in oszillierender Aktivität von neuronalen Netzwerken mit charakteristischen Zeitskalen und drücken sich durch rhythmische Schwankungen in Amplitude und Frequenz des Signals im Zeitverlauf aus. Arrhythmische Komponenten hingegen spiegeln die selbstähnlichen, skaleninvarianten Eigenschaften der zugrunde liegenden neuronalen Aktivität wider. Hierzu zählt beispielsweise die oben genannte, aperiodische $1/f$ -Aktivität [79]. Es handelt sich hierbei um Eigenschaften, die unabhängig von der Skala der Betrachtungsgröße ihre Charakteristika beibehalten und deshalb auch als fraktale Komponenten bezeichnet werden. Diese Fraktalähnlichkeit ergibt sich aus den komplexen, nichtlinearen Interaktionen zwischen neuronalen Netzwerken und spiegelt vermutlich die zugrunde liegende Komplexität und Anpassungsfähigkeit neuronaler Systeme wider. Für eine adäquate Untersuchung und Weiterverarbeitung der Daten zum Zwecke der neurowissenschaftlichen Forschung und im Besonderen für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Beobachtungen kann es von Vorteil sein, diese Komponenten voneinander zu trennen. So können sie individuell untersucht werden, ohne bei der Betrachtung eine eventuelle gegenseitige Beeinflussung miteinbeziehen zu müssen. Da sich die fraktale und oszillatorische Dynamik der Signale auch im Zuge der Zeit-Frequenzanalyse des Signals in den Komponenten des Leistungsspektrums wiederfinden lässt, ist diesem Umstand auch hier Sorge zu tragen. Oszillatorische Komponenten zeigen sich als diskrete Spitzen, fraktale Komponenten als $1/f$ -Verteilung über das Frequenzspektrum. Die Irregular Resampling Auto-Spectral Analysis (IRASA) ist eine Methode, die in der EEG-Signalverarbeitung eingesetzt wird, um die fraktale und oszillatorische Komponente und ihre jeweiligen Beiträge zum Gesamtsignal zu trennen [81].

Hierfür wird angenommen, dass sich das Gesamtsignal $y(t)$ aus der unbekannt fraktalen Komponente $f(t)$ und der unbekannt oszillatorischen Komponente $x(t)$ zusammensetzt.

$$y(t) = f(t) + x(t)$$

Die Spektralkomponente, die fraktale Eigenschaften aufweist, kann daher aus dem Gesamtspektrum extrahiert werden. Die Differenz zwischen Gesamtspektrum und dem der fraktalen Komponente wird anschließend zur Annäherung an den übrig gebliebenen, oszillatorischen Anteil am Mischspektrum genutzt.

$$x(t) = y(t) - f(t)$$

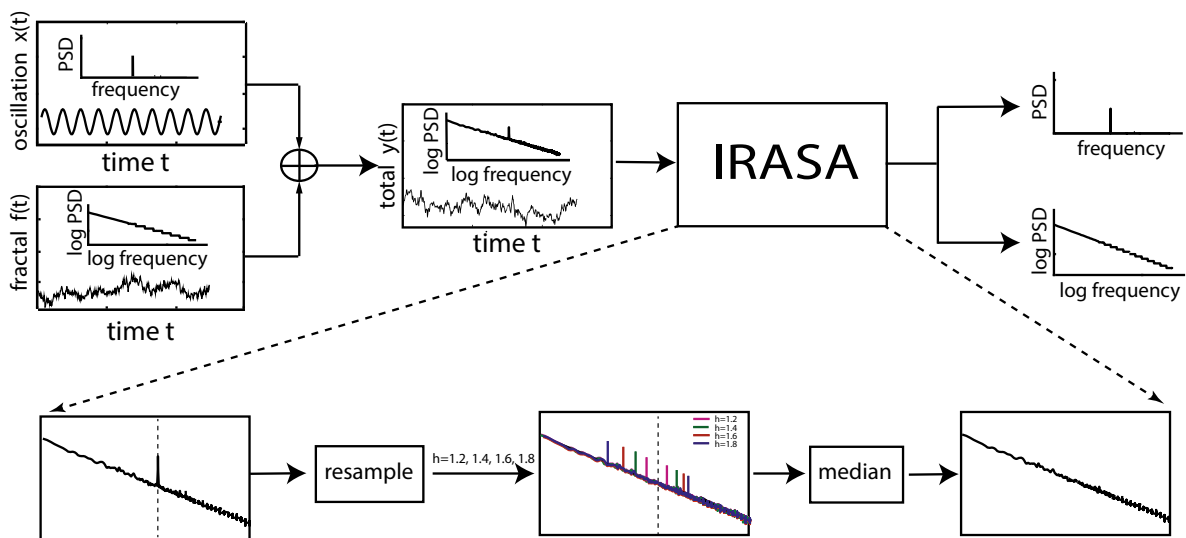


Abbildung 11: Übersicht der IRASA-Methode und Grundzüge des Algorithmus

1. Unregelmäßiges Resampling: Neuronales Signal wird mit nicht-ganzzahligen Faktoren resampelt.
2. Berechnung der Autoleistungsspektren: Leistungsspektren der resampelten Signale werden berechnet.
3. Geometrisches Mittel: Für jedes Upsampling-/Downsampling-Paar wird das geometrische Mittel der Leistungsspektren berechnet.
4. Medianbildung: Der Median der gemittelten Leistungsspektren über alle Resampling-Faktoren hinweg schätzt die fraktale Komponente.
5. Oszillatorische Komponente: Differenz zwischen ursprünglichem und geschätztem fraktalem Spektrum.

Übernommen aus: Wen H, Liu Z. Separating Fractal and Oscillatory Components in the Power Spectrum of Neurophysiological Signal. Brain Topogr. 2016 Jan;29(1):13-26. doi: 10.1007/s10548-015-0448-0. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26318848; PMCID: PMC4706469.

Der IRASA-Algorithmus zur Trennung fraktaler und oszillatorischer Aktivität umfasst mehrere Schlüsselphasen (siehe Abbildung 11): Zunächst wird das neuronale Signal mit einer Reihe von nicht-ganzzahligen Faktoren unregelmäßig resampelt, sowohl durch Downsampling als auch durch Upsampling. Anschließend werden die Autoleistungsspektren der resampelten Signale berechnet. Für jedes Paar von resampelten Signalen (Upsampling und Downsampling mit gleichem Faktor) wird das geometrische Mittel der Leistungsspektren berechnet. Abschließend wird die fraktale Komponente geschätzt, indem der Median der gemittelten Leistungsspektren über alle Resampling-Faktoren hinweg berechnet wird. Die Differenz zwischen dem ursprünglichen Leistungsspektrum und der geschätzten fraktalen Komponente ergibt dann das geschätzte oszillatorische Spektrum [81].

Die Methode ist besonders nützlich für die Analyse von EEG-Signalen, die langfristige Drifts oder Amplitudenänderungen im Laufe der Zeit aufweisen, die die zugrundeliegenden neuronalen Oszillationen von Interesse verdecken können.

Harmonics

Als Harmonische (Oberschwingung, *harmonics*) werden in der EEG-Datenanalyse Schwingungen im Frequenzbereich ganzzahliger Vielfacher von Grundschnwingungen bezeichnet. Diese spektralen Oberschwingungen eines bestimmten Frequenzbandes können Informationen über die funktionelle Konnektivität und Organisation des Gehirns innerhalb dieses Frequenzbereichs liefern. Verschiedene Frequenzbänder werden mit unterschiedlichen Gehirnzuständen und kognitiven Prozessen in Verbindung gebracht, wobei die Oszillationsmuster innerhalb jedes Frequenzbandes Informationen über diese Prozesse liefern können [11]. Dies schließt auch die Harmonics mit ein. Trotz ihres Informationsgehalts und Werts für die neurowissenschaftliche Forschung stehen die Oberschwingungen einer klaren Analyse von Schwingungen eines bestimmten Frequenzbereichs im Wege bzw. können diese erschweren [78, 79]. So mischen sich beispielweise die Harmonischen der Alpha-Oszillationen mit den

„echten“ Oszillationen im Beta-Frequenzbereich, wodurch diese unter Umständen nicht mehr klar voneinander abgegrenzt werden können.

Harmonics treten als ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz einer Oszillation auf und sind ein direktes Ergebnis der Wellenform des Signals. Während idealisierte Sinuswellen keine Harmonischen erzeugen, führen Abweichungen von dieser idealen Form – wie sie in realen neuronalen Signalen häufig auftreten – zur Entstehung von Harmonischen im Frequenzspektrum. Die Fourier-Transformation (FFT) macht diese Frequenzanteile sichtbar, indem sie das Signal in eine Summe von Sinus- und Kosinuswellen unterschiedlicher Frequenzen zerlegt [82].

Harmonics können entstehen, wenn ein Signal nicht perfekt sinusförmig ist. In solchen Fällen enthält das Signal neben seiner Grundfrequenz auch höherfrequente Anteile, die mathematisch notwendig sind, um die komplexe Wellenform zu beschreiben. Ein typisches Beispiel hierfür ist die Approximation einer Rechteckwelle (square wave approximation). Rechteckwellen können als periodische Funktionen dargestellt werden, die sich aus einer unendlichen Reihe von Sinuswellen zusammensetzen. Diese Sinuswellen treten bei der Grundfrequenz sowie bei ungeradzahligem Vielfachen der Grundfrequenz (3-fach, 5-fach usw.) auf. Die Stärke dieser Harmonischen nimmt dabei mit zunehmender Frequenz ab. Je stärker ein Signal von der idealen Sinusform abweicht, desto ausgeprägter sind die Harmonischen im Spektrum [83].

Eine weitere Art der Entstehung von Harmonischen ist die Transformation einer Sinuswelle in eine vollgleichgerichtete Form (fullwave rectified sine). Bei dieser Transformation wird die negative Halbwelle des Signals durch Betragsbildung in den positiven Bereich gespiegelt. Dadurch entsteht eine Wellenform, die zwar weiterhin periodisch ist, jedoch eine doppelte Anzahl an Nulldurchgängen pro Periode aufweist. Diese Veränderung führt dazu, dass im Frequenzspektrum neben der Grundfrequenz auch gerade und ungerade Harmonische auftreten. Die Verdopplung der Frequenzkomponenten entsteht durch die Verzerrung der

ursprünglichen Symmetrie des Signals: Während eine reine Sinuswelle nur ihre Grundfrequenz enthält, fügt das Gleichrichten zusätzliche Frequenzanteile hinzu [77].

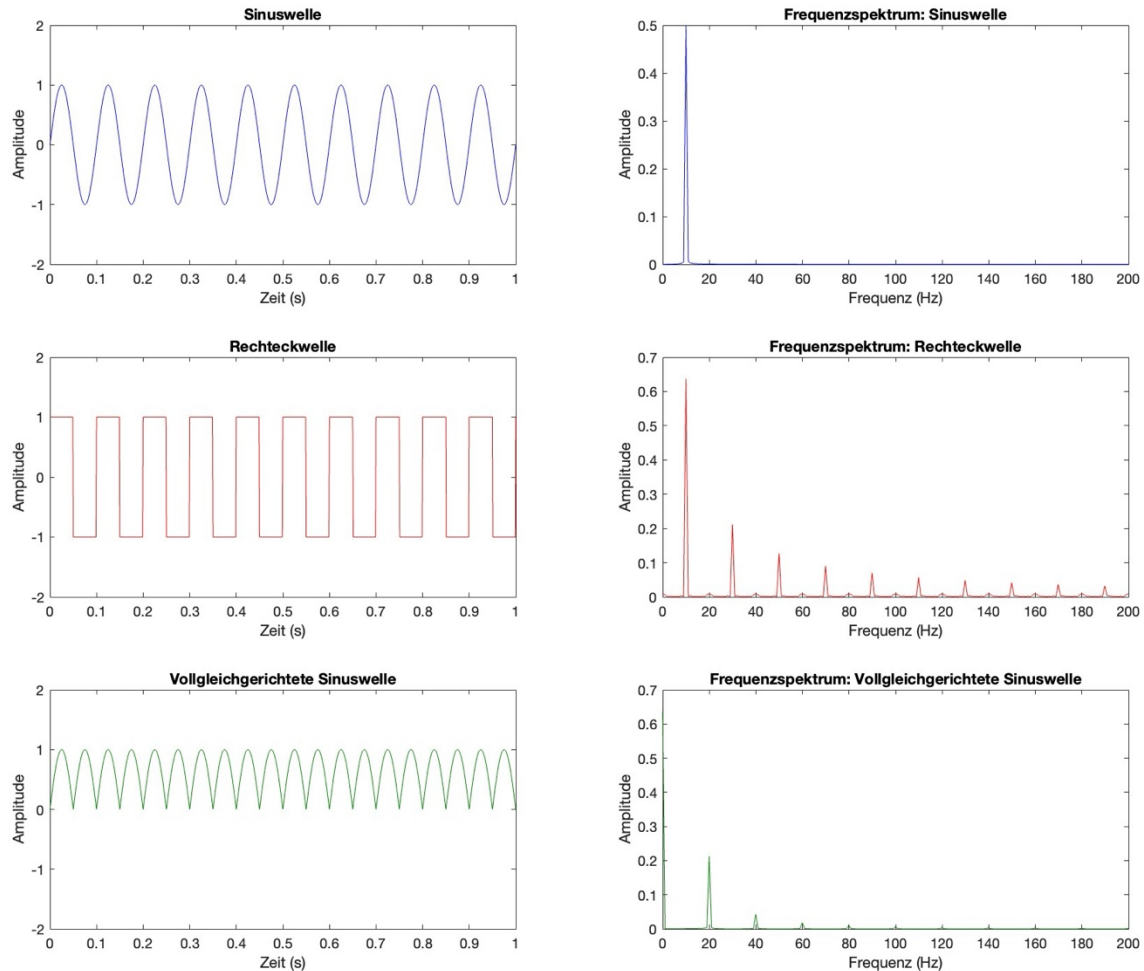


Abbildung 12: Übersicht über die Entstehung der Harmonics.

Links: Ursprungssignale

Rechts: Frequenzspektren nach Fourier-Transformation. Gut sichtbar die Entstehung der Harmonics bei Rechteckwelle und vollgleichgerichteter Sinuswelle.

Die Präsenz von Harmonischen hat wichtige Implikationen für die Analyse neuronaler Oszillationen. Beta-Oszillationen oder verwandte Rhythmen wie der Mu-Rhythmus weisen oft keine perfekte Sinusform auf. Der Mu-Rhythmus beispielsweise zeigt eine charakteristische "Kammstruktur", die einer vollgleichgerichteten Sinuswelle ähnelt. Diese Form erzeugt daher charakteristische Harmonische im Frequenzspektrum, welche bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen. Insbesondere können Harmonische fälschlicherweise als eigenständige oszillatorische Komponenten

interpretiert werden, obwohl sie lediglich ein Artefakt der ursprünglichen Wellenform sind.

Die Trennung echter oszillatorischer Aktivität von harmonischen Artefakten stellt eine methodologische Herausforderung dar. Verfahren wie IRASA helfen dabei, fraktale Hintergrundaktivität von oszillatorischen Komponenten zu unterscheiden; jedoch können Harmonische aufgrund ihrer festen Beziehung zur Grundfrequenz ebenfalls als Teil des oszillatorischen Spektrums erscheinen.

Echtzeit-Phasenbestimmung

Der Begriff Echtzeit-Phasenbestimmung bezieht sich auf die Schätzung der Phase von Hirnoszillationen. Als Phase einer Oszillation wird die Position der Welle in ihrem Schwingungszyklus zu einem bestimmten Zeitpunkt bezeichnet. Besondere Bedeutung kommt der Phasenbestimmung in der neurowissenschaftlichen Forschung bei der Verfolgung von Veränderungen der Hirnaktivität über die Zeit zu. Die Phasen von Oszillationen lassen sich mit anderen Parametern korrelieren, die Aufschluss über kognitive Zustände, die Erregbarkeit o.ä. geben. Wie bereits im Abschnitt über die Zielsetzung erwähnt, ist für die vorliegende Arbeit besonders der Zusammenhang zwischen Phase und Erregbarkeit des Motorkortex von Bedeutung.

Es existieren verschiedene Ansätze zur Echtzeit-Phasenbestimmung in EEG-Daten, die unterschiedliche mathematische Methoden beinhalten. Eine der gängigsten Varianten stützt sich auf die sog. Hilbert-Transformation, die in der EEG-Signalverarbeitung häufig verwendet wird, um Phaseninformationen aus dem Signal zu extrahieren [1, 84]. Es handelt sich um ein mathematisches Werkzeug, das aus einem reellen Zeitsignal ein komplexwertiges Signal, das so genannte analytische Signal, erzeugt. Dieses Signal enthält sowohl Amplituden- als auch Phaseninformationen. Die Phasenkomponente des analytischen Signals kann verwendet werden, um die momentane Frequenz des Signals zu schätzen, die ein nützliches Maß für die Identifizierung von Veränderungen der Gehirnaktivität im Laufe der Zeit ist. Die Hilbert-Transformation kann mit dem Algorithmus der schnellen Fourier-Transformation (FFT) implementiert werden, was sie für Anwendungen der EEG-Signalverarbeitung in Echtzeit rechnerisch effizient macht.

Besonders wichtig ist die Phasenbestimmung bei Datensätzen, die Artefakte des TMS-Pulses enthalten. Die Phase zum Zeitpunkt des Pulses ist die entscheidende und interessante Information bei vieler dieser Experimente, kann aber mit gängigen Methoden der Signalverarbeitung wegen der Verzerrung durch das sehr starke Stimulusartefakt nicht genau bestimmt werden. Die Phase zum Zeitpunkt des Stimulus muss daher aus den umliegenden Daten

bestmöglich errechnet und geschätzt werden. Es bedarf hier anderer Verfahren zur Phasenschätzung [5].

Um die Phase und Amplitude eines EEG-Signals zu einem bestimmten Zeitpunkt mit Standard-Signalverarbeitungsmethoden zu schätzen, bedarf es Daten vor und nach dem entsprechenden Zeitpunkt. Hierfür können beispielsweise überlappende Epochen von Daten erzeugt und die Phase dann in der Mitte jeder Epoche durch Anwendung eines Bandpassfilters und anschließender Hilbert-Transformation bestimmt werden. Diese Daten und die dazugehörige Phasenbestimmung werden als „nicht-kausal“ bezeichnet. Ist das Signal allerdings durch einen Stimulus, wie z.B. einen TMS-Puls, beeinflusst und soll die Phase für genau diesen Zeitpunkt bestimmt werden, so muss die Phase nachträglich (post-hoc) geschätzt werden. Für diese Schätzung stehen dann allerdings nur die Daten vor dem entsprechenden Zeitpunkt, z.B. den des Stimulus, zur Verfügung. Diese Daten und die entsprechende Phasenschätzung werden dann als „kausal“ bezeichnet [5].

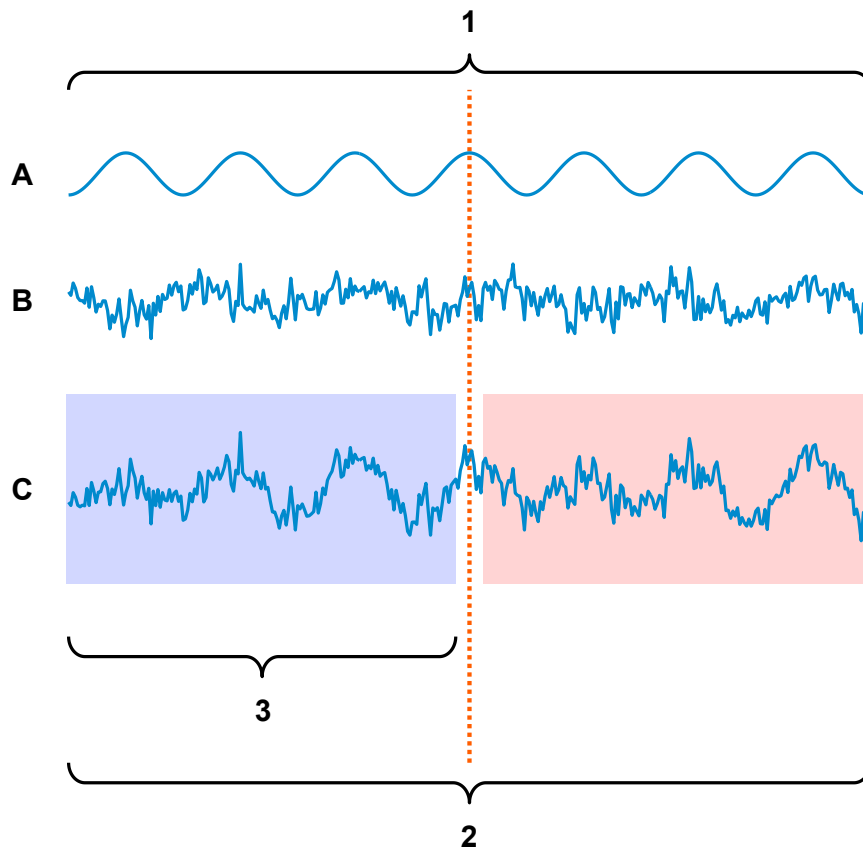


Abbildung 13: Oszillationsphasen eines Signals mit der Phase von Interesse im Zentrum einer Epoche von Daten (gestrichelte rote Linie).

- (A) Die zu betrachtende Oszillation ist normalerweise nicht als „sauberes“ Signal zugänglich, außer im Fall von simulierten Daten mit synthetischen Sinuswellen, bei denen die Phase per Definition bekannt ist (bezeichnet als 1, „wahre Phase“).
- (B) $1/f$ -Rauschen fügt dem Signal irrelevante Informationen hinzu und verringert die Präzision der Schätzung. Das Verhältnis der spektralen Amplitude bei der zu betrachtenden Frequenz zur Amplitude der Sinuswelle bestimmt das Signal-Rausch-Verhältnis.
- (C) Das aufgezeichnete Signal enthält sowohl die „interessante“ Oszillation als auch Rauschen. Die Phase eines Signals ohne Störartefakte kann offline aus Daten vor und nach dem interessierenden Zeitpunkt mittels Bandpassfilterung geschätzt werden (bezeichnet als 2, „nicht-kausale Phasenschätzung“). Alternativ kann sie kausal, nur basierend auf dem Datenssegment vor dem interessierenden Zeitpunkt, mit einem Echtzeit-Algorithmus berechnet werden (bezeichnet als 3, „kausale Phasenschätzung“).

Übernommen aus: Christoph Zrenner, Dragana Galevska, Jaakko O. Nieminen, David Baur, Maria-Ioanna Stefanou, Ulf Ziemann, The shaky ground truth of real-time phase estimation, *NeuroImage*, Volume 214, 2020, 116761, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116761>.

Eine der kausalen Phasenschätzungen wird durch das PHASTIMATE-Skript beschrieben und basiert auf der sog. autoregressiven Vorwärtsprognose [1, 85]. Hierbei wird ein Datenfenster betrachtet, das in der Regel 3-8 Zyklen der

Oszillation im zu untersuchenden Frequenzband enthält. Das enthaltene Signal wird bandpassgefiltert und mittels autoregressiver Parameterschätzung (Yule-Walker-Methode) und Vorwärtsprognose in die Zukunft extrapoliert, um den Zeitpunkt, zu dem die Phase bestimmt werden soll, mitzuerfassen. Auf das resultierende Signal kann dann die Hilbert-Transformation angewandt werden und ergibt das komplexe analytische Signal, dessen Winkel der Phase entspricht [5].

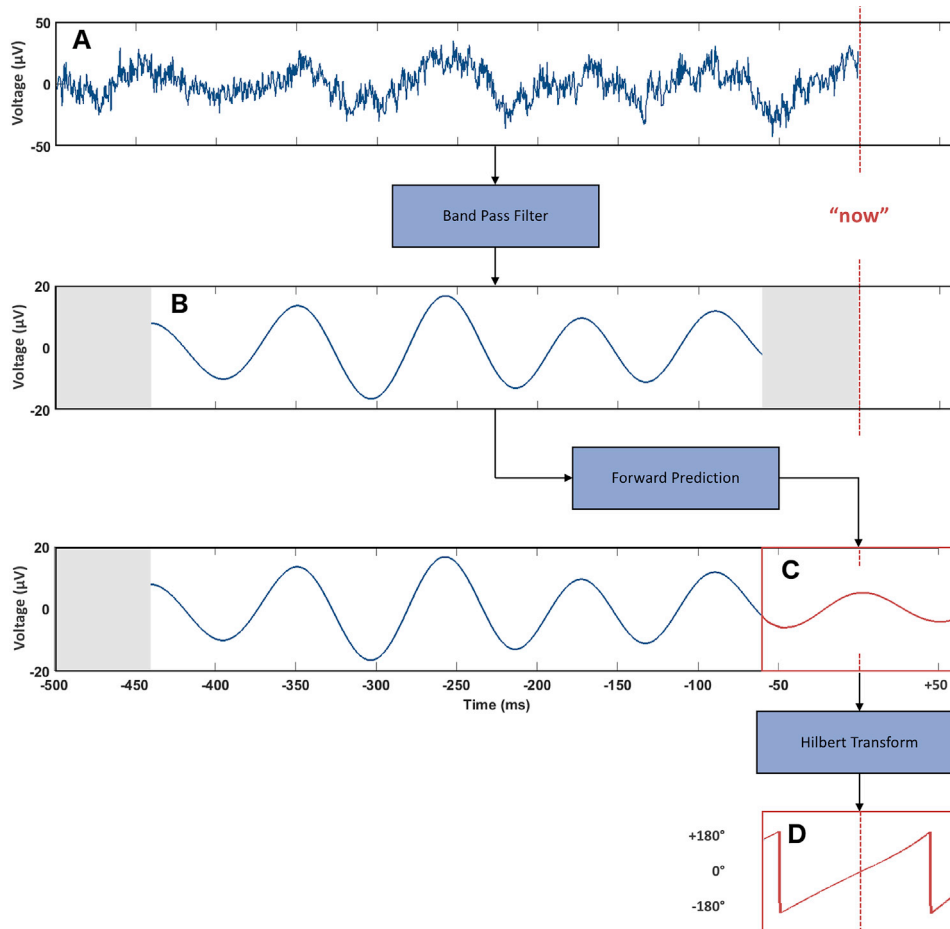


Abbildung 14: Autoregressive Vorwärtsprognose zur Phasenschätzung

- (A) Bandpassfilterung eines Datenfensters, das aus einer Laplace-Montage extrahiert und auf die C3-Elektrode zentriert wurde.
 (B) Entfernung der Ränder und Bestimmung der autoregressiven Parameter.
 (C) Extrapolation des Signals, um das Zeitfenster der zu bestimmenden Phase zu inkludieren.
 (D) Anwenden der Hilbert-Transformation, um das komplexe analytische Signal zu erhalten und damit die momentane Phase und Amplitude zu bestimmen.

Übernommen aus: Christoph Zrenner, Dragana Galevska, Jaakko O. Nieminen, David Baur, Maria-loanna Stefanou, Ulf Ziemann, The shaky ground truth of real-time phase estimation, *NeuroImage*, Volume 214, 2020, 116761, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116761>.

Bzw.

Zrenner C, Desideri D, Belardinelli P, Ziemann U. Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex. *Brain Stimul.* 2018 Mar-Apr;11(2):374-389. doi: 10.1016/j.brs.2017.11.016. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29191438.

Bei dieser Methode muss diejenige Schätzung vorgenommen werden, die sich dem Maß annähert, das man mit einem nicht-kausalen Schätzer aus dem gesamten Signal erhalten hätte, wenn dieser verfügbar wäre, gleichzeitig aber nur Daten verwendet, die dem zu schätzenden Zeitpunkt vorausgehen. Es

muss also eine Kontrolle bzw. Beurteilung der Genauigkeit der kausalen post-hoc Phasenschätzung erfolgen. Hierfür wird die Phasenschätzung mit derselben Methode auf ein früheres Datenfenster angewandt, das nicht vom Stimulus-Artefakt beeinflusst ist. Durch das Fehlen des Artefakts in diesen Daten kann an dieser Stelle zusätzlich zur kausalen Schätzung eine nicht-kausale Standardschätzung mit gut etablierten Methoden vorgenommen werden. Die Ergebnisse der beiden Schätzungen können nun verglichen werden, um zu überprüfen, dass keine systematische Verzerrung vorliegt [86].

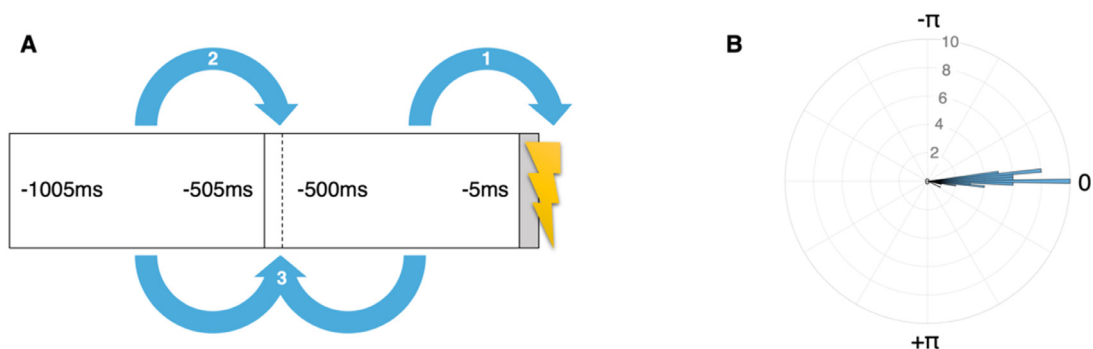


Abbildung 15: Validierung der Phasenschätzung

(A) Zusätzlich zur kausalen Schätzung der Phase zum Zeitpunkt des Stimulus (1) wird die Phase zu einem früheren Zeitpunkt mit demselben Algorithmus geschätzt (2). Dieser Zeitpunkt ist nicht vom Stimulusartefakt betroffen, sodass die Schätzung mit einer Standard-Phasenbestimmung verglichen werden kann, die auf Daten vor und nach dem interessierenden Zeitpunkt basiert (3).

(B) Histogramm, das die durchschnittliche Differenz pro Teilnehmer zwischen der kausalen und der Standard-Schätzung zeigt (mittlere Phasendifferenz $< 0,1^\circ$).

Übernommen aus: Zrenner C, Kozák G, Schaworonkow N, Metsomaa J, Baur D, Vetter D, Blumberger DM, Ziemann U, Belardinelli P. Corticospinal excitability is highest at the early rising phase of sensorimotor μ -rhythm. *Neuroimage*. 2023 Feb 1;266:119805. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119805. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36513289.

2.2 Statistische Methoden

T-Test

T-Tests sind statistische Tests, die verwendet werden, um die Mittelwerte von zwei Gruppen oder Stichproben zu vergleichen und festzustellen, ob sie sich signifikant voneinander unterscheiden. Die t-Statistik misst die Größe des Unterschieds im Verhältnis zur Variation in den Daten. Es gibt zwei Haupttypen von t-Tests: Den t-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich von zwei getrennten Gruppen und den t-Test für gepaarte Stichproben zum Vergleich von zwei Messreihen für dieselbe Gruppe. Um einen t-Test durchzuführen, müssen der Mittelwert und die Standardabweichung jeder Gruppe berechnet werden. Anschließend wird die t-Statistik (und die entsprechenden Freiheitsgrade) ermittelt und der p-Wert bestimmt, um die Signifikanz der Ergebnisse zu ermitteln. Der Hauptzweck eines t-Tests besteht darin, zu ermitteln, ob die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen zufällig oder statistisch signifikant sind, d.h. ob sie auf einen echten Unterschied in der Grundgesamtheit hinweisen. T-Tests werden in der Forschung häufig verwendet, um Versuchsergebnisse zu vergleichen und somit das Signifikanzniveau von Hypothesen zu ermitteln.

Normalisierung

In Statistik und Datenwissenschaft können Werte, die auf unterschiedlichen Skalen gemessen werden, durch Normalisierung an eine gemeinsame Skala angepasst werden. Dabei wird häufig ein Mittelwert von 0 und eine Standardabweichung von 1 verwendet. Die Normalisierung erfolgt durch die sog. z-Score-Normalisierung. Hierbei wird jeder Wert im Datensatz vom Mittelwert des Datensatzes abgezogen und durch die Standardabweichung des Datensatzes geteilt. Der Zweck der Normalisierung besteht darin, sicherzustellen, dass jede Variable gleichermaßen zur Analyse beiträgt, um Verzerrungseffekte aufgrund unterschiedlicher Skalen zu vermeiden. Bei Datenanalysen können Merkmale mit größeren Skalen das Ergebnis der Analyse unverhältnismäßig stark beeinflussen, was zu irreführenden Ergebnissen führen kann. Durch Normalisierung der Daten werden die Analysen stabiler und effizienter. Die Daten

lassen sich dadurch zudem leichter mit anderen Datensätzen vergleichen und kombinieren, was die Validität der Daten bzw. der Analyseergebnisse deutlich erhöht.

Circular statistics und Circular-linear-regression

Als zirkuläre Statistik (circular statistics) oder gerichtete Statistik wird ein Teilgebiet der Statistik bezeichnet, das sich mit Daten befasst, deren Werte und Verteilungen mit Hilfe von Winkeln gemessen werden. Im Gegensatz zu in der herkömmlichen Statistik verwendeten linearen Darstellungen von Daten auf einer reellen Zahlengeraden finden hier kreisförmige Skalen bzw. sog. Winkelskalen Anwendung, bei denen es keinen ausgewiesenen Nullpunkt gibt.

Lineare Variablen sind Messwerte, die in der Regel auf einer geraden oder numerischen Skala dargestellt werden, wie z. B. Größe, Gewicht oder Temperatur. Diese Variablen sind kontinuierlich und haben eine definierte Reihenfolge. Sie sind den herkömmlichen statistischen Methoden zugänglich.

Zirkuläre Variablen hingegen sind Werte, die auf einer kreisförmigen Skala dargestellt werden, wie z. B. Winkel oder Richtungen. Diese Variablen weisen zyklische bzw. periodische Eigenschaften auf, sie besitzen daher keine natürliche Ordnung. Diese Form der Variablen erfordert spezielle statistische Verfahren, die unter dem Begriff zirkuläre Statistik zusammengefasst werden und den zyklischen Charakter der Daten berücksichtigen [87, 88].

Besondere Bedeutung kommt dieser Art von Statistik auch in den Neurowissenschaften und insbesondere bei der Forschung mit EEG-Daten zu, da hier der zyklischen bzw. periodischen Natur der Daten Sorge getragen werden muss. Die zirkulären Eigenschaften solcher Variablen können mit den üblichen statistischen Verfahren nicht erfasst werden und würden somit falsche oder irreführende Ergebnisse liefern.

In der zirkulären Statistik werden die Werte im Bogenmaß und nicht in Grad gemessen. Die Skala umfasst 2π Bogenmaß (oder 360 Grad). Dies bedeutet, dass zwei Werte, die sich um 2π Bogenmaß unterscheiden, als gleichwertig zu betrachten sind, da sie sich beide am selben Punkt des Kreises befinden [89].

Es werden u. a. oft folgende Messgrößen ermittelt [88, 90]:

Mittlere Richtung (mean direction): Dies beschreibt die durchschnittliche Richtung der Daten, berechnet als der Winkel, dessen Tangens die Summe der Sinus- und Kosinuswerte der Winkel geteilt durch die Anzahl der Beobachtungen ist. Sie wird häufig verwendet, um die zentrale Tendenz der Daten darzustellen.

Zirkuläre Varianz (circular variance): Sie ist ein Maß für die Variabilität der Daten, berechnet als 1 minus die Länge der Vektorsumme der Winkel geteilt durch die Anzahl der Beobachtungen. Sie gibt an, wie stark die Daten um die Mittelwertrichtung herum geclustert sind.

Zirkuläre Korrelation (circular correlation): Dies ist ein Maß für die Beziehung zwischen zwei zirkulären Variablen, berechnet als Korrelationskoeffizient zwischen dem Sinus und dem Kosinus der Winkel. Sie wird häufig verwendet, um die Ähnlichkeit oder den Unterschied zwischen zwei Kreisverteilungen zu bewerten.

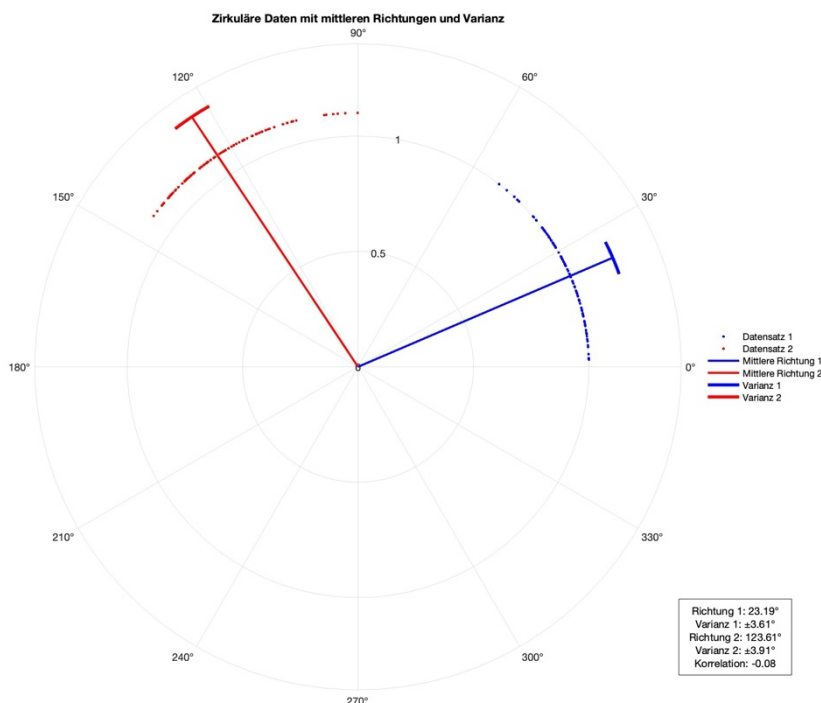


Abbildung 16: Verdeutlichung von zirkulären Daten, mittlerer Richtung und zirkulärer Varianz

In diesem Zusammenhang ebenfalls von Bedeutung ist die sog. zirkulär-lineare Regression (circular-linear-regression), die zu den Regressionsanalysen gezählt wird.

Regressionsanalysen sind verschiedene Verfahren der multivariaten Statistik, die Beziehungen zwischen unterschiedlichen Variablen modellieren können. Es sollen hierbei Zusammenhänge zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen quantitativ dargestellt werden, um sie einer besseren Analyse und Interpretierbarkeit zugänglich zu machen.

Ein hierzu gehöriges, gängiges Beispiel ist die lineare Regression. Hierunter versteht man eine statistische Methode, mit der eine abhängige Variable zu einer oder mehreren unabhängigen Variablen in Beziehung gesetzt werden kann. Die abhängige Variable soll durch eine oder mehrere unabhängige Variablen erklärt werden. Geometrisch erklärt ist das Ziel der linearen Regression, die am besten passende gerade Linie durch eine Reihe von Datenpunkten bzw. eine Punktwolke zu finden, die die lineare Beziehung zwischen den Variablen beschreibt. Diese Gerade wird als Regressionsgerade bezeichnet und wird durch Minimierung des Abstands zwischen den tatsächlichen Datenpunkten und der Geraden selbst bestimmt.

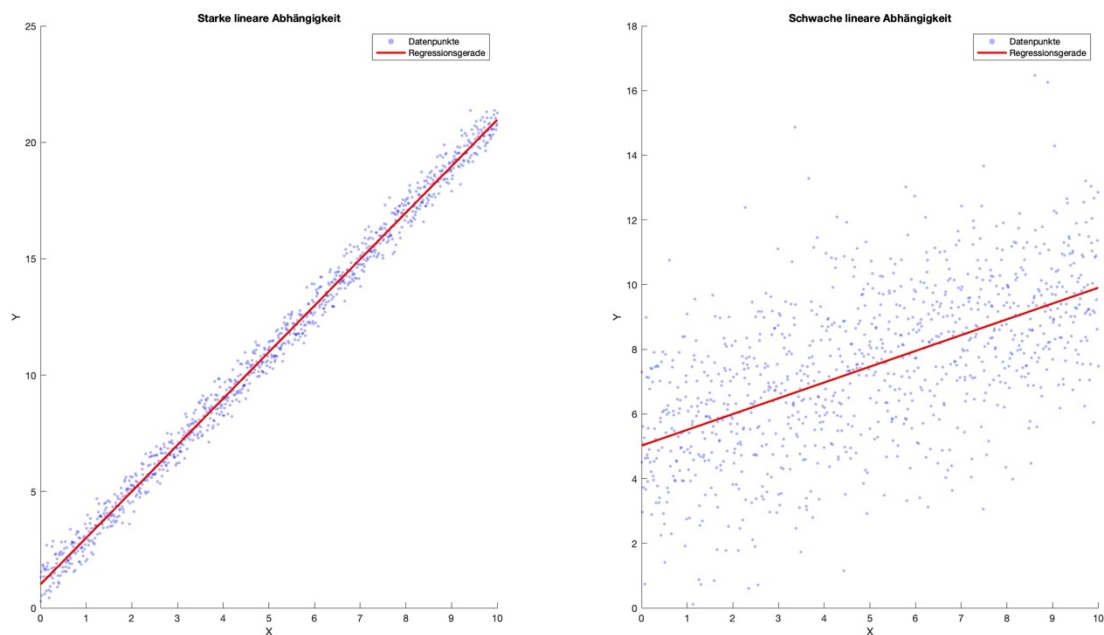


Abbildung 17: Einfache lineare Regression

Die zirkulär-lineare Regression ist ein Verfahren, das zudem zirkuläre und lineare Variablen in einer Regressionsanalyse kombiniert. Sie findet immer dann Anwendung, wenn eine Beziehung zwischen einer zirkulären und einer linearen Variable besteht oder hergestellt werden soll, wobei die zirkuläre Variable einen Winkel oder eine Richtung und die lineare Variable einen Abstand oder eine Größe darstellt [87]. Bei dieser Art der Regression wird zunächst die zirkuläre Variable mithilfe trigonometrischer Funktionen in zwei lineare Variablen umgewandelt. Diese beiden linearen Variablen stellen die x- und y-Koordinaten eines Punktes auf einem Einheitskreis dar. Anschließend kann eine lineare Regressionsanalyse mit den transformierten Daten durchgeführt werden.

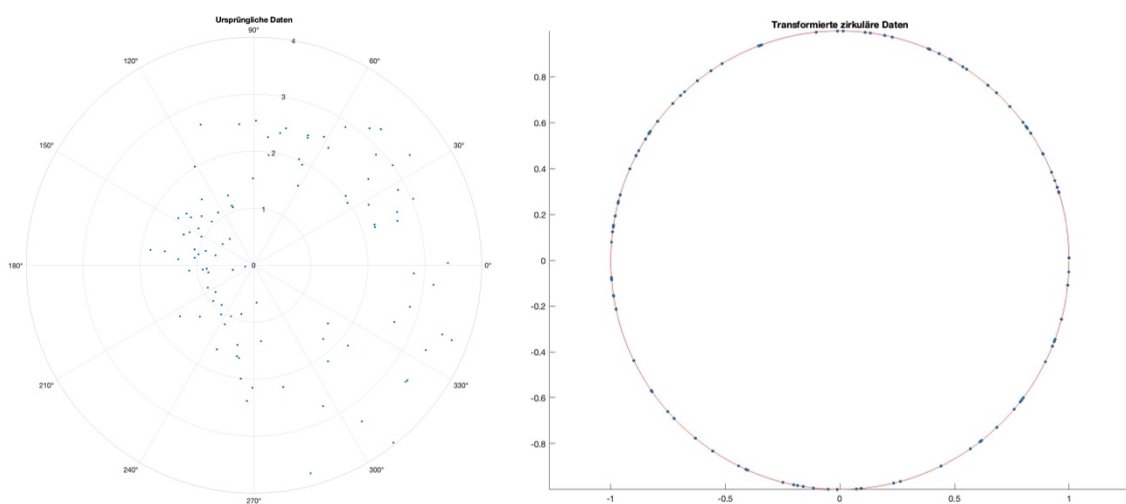


Abbildung 18: Circular-linear-regression, Schritte 1 und 2

links: Schritt 1: Ursprüngliche Daten und ihre Verteilung, rechts: Schritt 2: Transformation der zirkulären Variablen als Punkte auf dem Einheitskreis

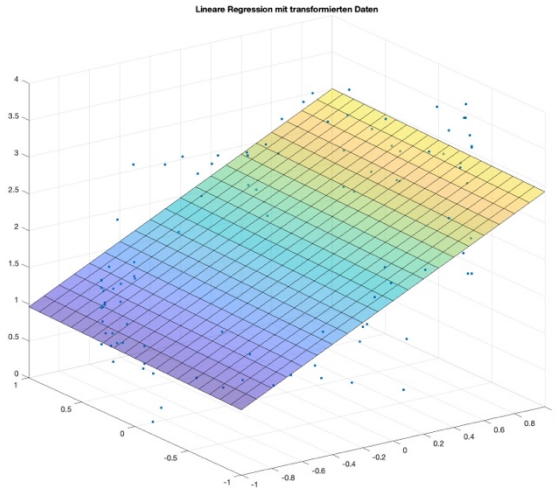
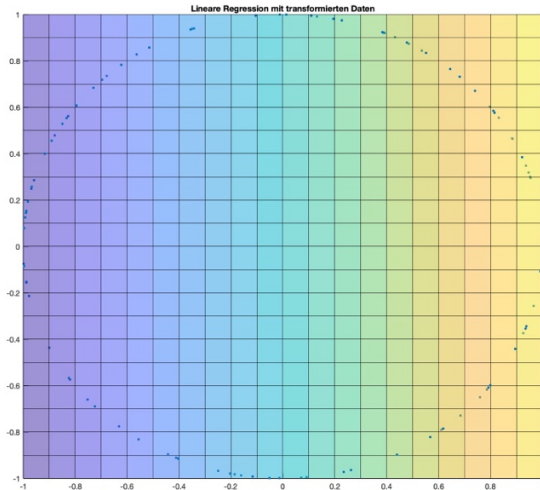
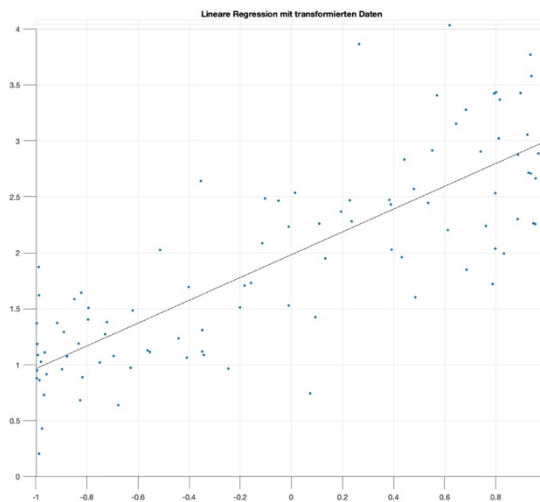


Abbildung 19: Circular-linear-regression, Schritt 3



Visualisierung mittels eines 3D-Scatterplots, der die transformierten x- und y-Koordinaten auf der x-y-Ebene und die linearen Daten auf der z-Achse darstellt und einer Regressionsfläche, die die Beziehung zwischen den transformierten zirkulären und den linearen Daten visualisiert.

links oben: Aufsicht. Dargestellt die ursprünglichen Daten als Punkte auf dem Einheitskreis

rechts oben: Gedrehte Perspektive, um die Regressionsfläche und damit die Beziehung zwischen linearen und zirkulären Daten zu zeigen

links unten: Weiter gedrehte Perspektive/Seitansicht. Die Regressionsfläche entspricht in dieser Sicht einer Geraden und verdeutlicht die linear-zirkuläre Korrelation.

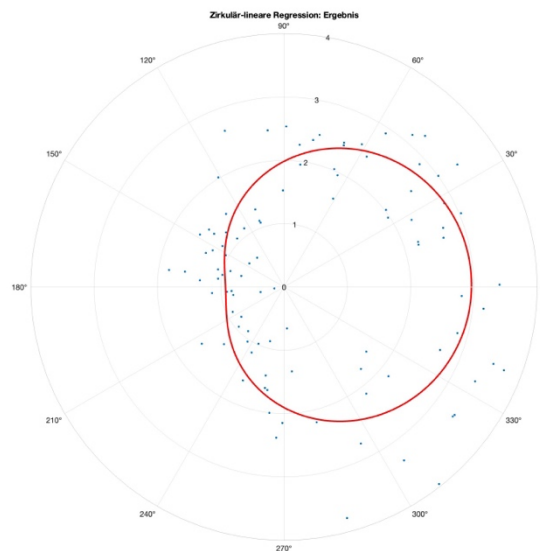


Abbildung 20: Circular-linear-regression, Schritt 4

Kombinierte Darstellung der ursprünglichen Daten im Polarkoordinatensystem zusammen mit der gefitteten Regressionskurve nach Rücktransformation.

Signifikanzanalyse: Permutation statistics

Permutationsstatisiken bzw. Permutations- oder Randomisierungstests stellen eine Form von statistischen Methoden dar, anhand derer die Signifikanz von erhobenen Daten beurteilt werden kann. Hierzu werden die Daten mit einer großen Anzahl zufällig permutierter bzw. gemischter Versionen der Daten verglichen und bewertet.

Permutationstests sind sog. nichtparametrische Tests, die im Gegensatz zu parametrischen Standardtests wie z.B. dem einfachen t-Test auch dann Anwendung finden können, wenn die Daten beispielsweise nicht normalverteilt sind, die wahre Verteilung der Zufallsvariablen nicht bekannt oder das Skalenniveau kein metrisches ist. Sie sind in der Lage, eine Aussage über die statistische Signifikanz von Daten zu machen, ohne sich auf Annahmen über die Datenverteilung zu stützen.

Bei der Durchführung eines Permutationstests wird eine Nullverteilung erstellt, indem die erhobenen Daten wiederholt und unterschiedlich gemischt werden, während Rahmenparameter wie beispielsweise der Stichprobenumfang unverändert beibehalten werden. Durch den sich anschließenden Vergleich der beobachteten Teststatistik mit der Verteilung der Statistiken, die aus den permutierten Daten der Nullverteilung gewonnen wurden, kann die Wahrscheinlichkeit geschätzt werden, dass das Ergebnis der erhobenen Daten allein durch Zufall zustande gekommen ist. Auf diese Weise kann ein Signifikanzniveau ermittelt werden.

Wie bei jedem anderen wissenschaftlichen Test wird eine Nullhypothese („Das gemessene Ergebnis ist zufällig zustande gekommen“) gegen eine Arbeitshypothese („Das gemessene Ergebnis ist nicht zufällig zustande gekommen und besitzt statistische Signifikanz“) geprüft.

EEG-Daten weisen häufig nicht-normale Verteilungen und nicht-lineare Abhängigkeiten auf. Permutationstests bieten hier eine nicht-parametrische Alternative zu herkömmlichen parametrischen statistischen Tests und ermöglichen es, EEG-Daten zu analysieren, ohne Annahmen über die zugrunde liegende Verteilung zu machen [91].

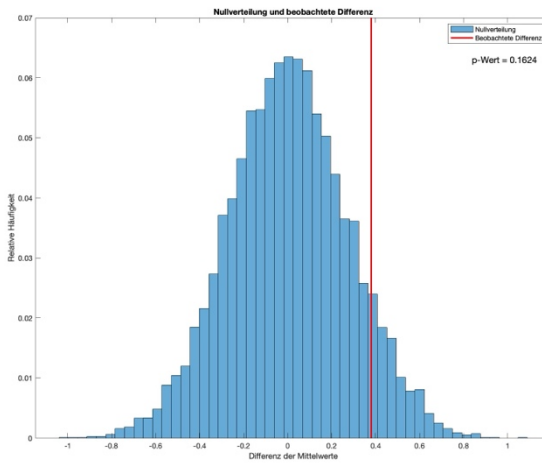
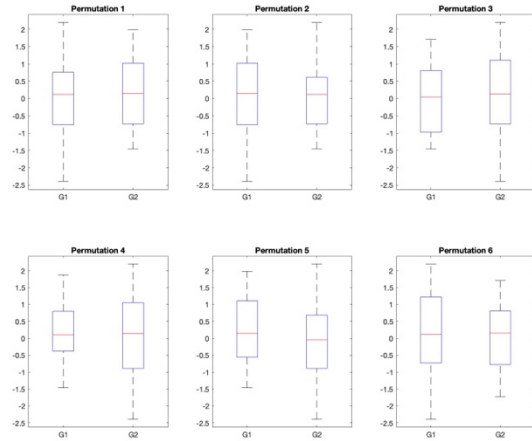
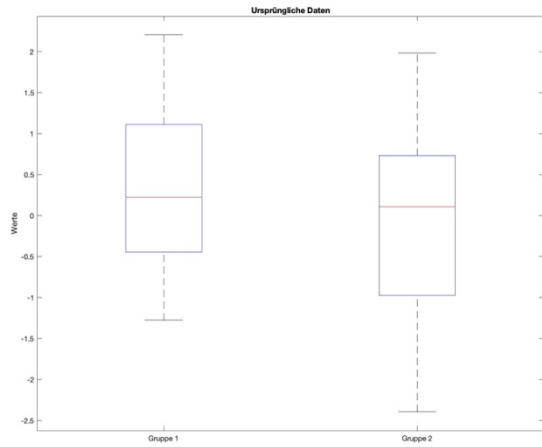


Abbildung 21: Permutationstest

oben links: Ursprüngliche Datensätze
oben rechts: Permutation zur Erstellung einer Nullverteilung (Normalverteilung)

unten links: Ermittlung der Signifikanz durch Vergleich der ursprünglichen Daten mit der erstellten Nullverteilung. Nach diesem Schritt kann der p-Wert ermittelt werden.

2.3 Probandenkollektiv

In diese Studie wurden 88 rechtshändige Teilnehmer ohne neurologische Erkrankungen oder Drogenkonsum in der Vorgeschichte eingeschlossen. Alle Experimente wurden unter Beachtung der aktuellen TMS-Sicherheitsrichtlinien der International Federation of Clinical Neurophysiology [92, 93] unternommen. Alle Teilnehmer gaben vor den Messungen ihr schriftliches Einverständnis in Einklang mit den Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki) und tolerierten die Verfahren ohne unerwünschte Wirkungen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt (Protokoll 716/2014BO2).

2.4 Versuchsaufbau und -Ablauf, Datenerfassung

Die Teilnehmer wurden in einem bequemen Stuhl positioniert und angehalten, ihre Hände und Arme entspannt zu lassen.

Anschließend wurden mit einer Achterspule einzelne biphasische TMS-Impulse (280 μ s Dauer) im Handbereich des linken primären motorischen Kortex appliziert. Die Spule war dabei so ausgerichtet, dass sie am effektivsten Muskelkontraktionen in der rechten Hand hervorrief. Dies konnte durch eine möglichst optimale Ausrichtung der Spule entsprechend der Richtung der Hauptkomponente des induzierten elektrischen Feldes orthogonal zum präzentralen motorischen Gyrus, von links posterolateral nach rechts frontomedial bewerkstelligt werden. Zur Neuronavigation wurde in Zusammenspiel mit einem segmentierten Schädel-MRT ein Gerät der Firma Localite benutzt.

Zur Stimulation wurde ein EEG-kompatibler TMS-Stimulator verwendet (Teilnehmer 1-9: MAG & More Research 100 mit PMD70-pCool-Spule; Teilnehmer 10-57: MagVenture R30 mit MCF-B65-Spule), hierbei betrug die Stimulusintensität 115% der motorischen Ruheschwelle.

Das EEG mit 64 Kanälen (Teilnehmer 1-9: 126 Kanäle) wurde mit einem TMS-kompatiblen gesinterten Ag/AgCl-Ringelektrodenkappensystem (Easy-Cap, Deutschland) aufgezeichnet.

Die Elektromyographie (EMG) wurde mit Hydrogel-Schaumstoff-Elektroden (Kendall, Covidien/Medtronic, Irland) in einer bipolaren Belly-Tendon-Montage von zwei Muskeln der rechten Hand (Musculus abductor pollicis brevis und Musculus interosseus dorsalis I) aufgezeichnet. Dies bedeutet hier, dass die differente, ableitende Elektrode über dem Muskelbauch und die indifferente Referenzelektrode über der Sehne des Muskels als elektrisch inaktive Stelle platziert wurde. EEG und EMG wurden mit einem 24-Bit-Biosignalverstärker (NeurOne, Bittium, Finnland) bei 5 kHz im DC-Modus aufgezeichnet. Insgesamt 800 Impulse (Teilnehmer 1-9: 1200 Impulse) wurden in einer vorprogrammierten Sequenz mit einem Interstimulus-Intervall von 2,25 s (Teilnehmer 1-9: 2,0 s) und einem Jitter von $\pm 0,25$ s ausgelöst.

2.5 Methodik und Vorgehensweise

Nach der Messung und Datenerhebung nach o.g. Ablauf wurden die Daten wie folgt weiterverarbeitet:

Workflow:

1. Preprocessing
 - a. Extrahieren der Peristimulus-Epochen
 - b. Entfernen des Mittelwertes (De-mean)
 - c. Detektion von Epochen oder Kanälen, die von Artefakten betroffen sind
 - d. Reduktion der Samplerate von 5 kHz auf 1 kHz
2. Extrahieren des C3-zentrierten Surface Laplacian Filter
3. Spektralanalyse
4. MEP/Zeit
5. Slow drift of MEP size
6. Phasenbestimmung und Phasengenauigkeit
7. Histogramm der MEP-Größen (Normalverteilung als Voraussetzung für die Regressionsanalyse)
8. Verteilung der Peak-Frequencies
9. Bestimmung und Verteilung der Phase mit der höchsten Erregbarkeit (Korrelierung mit MEP)

Alle Daten wurden mit Mathworks Matlab (2021a) verarbeitet.

3. Ergebnisse

3.1 Preprocessing

Die Schritte des Preprocessing beeinflussen maßgeblich die Qualität der nachfolgenden Analyse und der Ergebnisse.

Für alle Probanden wurden die ersten 800 Trials und derselbe Standardsatz von 64 EEG-Kanälen geladen.

Um die TMS-Stimuli herum wurden EMG-Epochen im Zeitraum von -100 ms bis +100 ms für die beiden EMG-Kanäle extrahiert, wobei die MEP-Amplitude als der Bereich des EMG-Signals zwischen +20 ms und +40 ms nach jedem Stimulus definiert worden ist. Um ein kombiniertes Maß für die Erregbarkeit (gemeinsamer und vergleichbarer Erregbarkeitsindex) zu erhalten, wurden die MEP-Amplituden der beiden Handmuskeln logarithmisch transformiert, um ihre Verteilungen symmetrischer zu machen und den relativen Einfluss von Extremwerten zu verringern. Anschließend wurde mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse ein einziger Wert berechnet, indem die beiden Amplituden auf die erste Hauptkomponente der gemeinsamen Verteilung projiziert wurden.

Die EEG-Epochen wurden aus einem Zeitraum zwischen -604 ms und -5 ms für die 64 EEG-Kanäle extrahiert. Sie wurden mit einer linearen Anpassung (Ordnung 1) detrendiert und auf 1 kHz heruntergesampled, was in einem Datenfenster von 600 ms vor dem Stimulus resultierte. Wenn der Medianbereich in einer bestimmten Epoche und einem bestimmten Kanal 150 μ V überstieg, wurden diese als „schlechte Kanäle“ von unzureichender Qualität automatisch entfernt. Dieses Kriterium wurde verwendet, um Kanäle auszuschließen, die konsistente, langsame Spannungsveränderungen vor dem TMS-Impuls aufwiesen, da sie problematische Grundlinienverschiebungen verursachen könnten, wenn sie in die Analyse einbezogen würden. Im Durchschnitt wurden 1,4 von 64 Kanälen entfernt (Median = 1, s.d. = 2,3, max. = 13). Es wurden keine artefaktbehafteten Epochen ausgeschlossen, um eine Verzerrung der Ergebnisse der EEG-Reinigungsverfahren zu vermeiden.

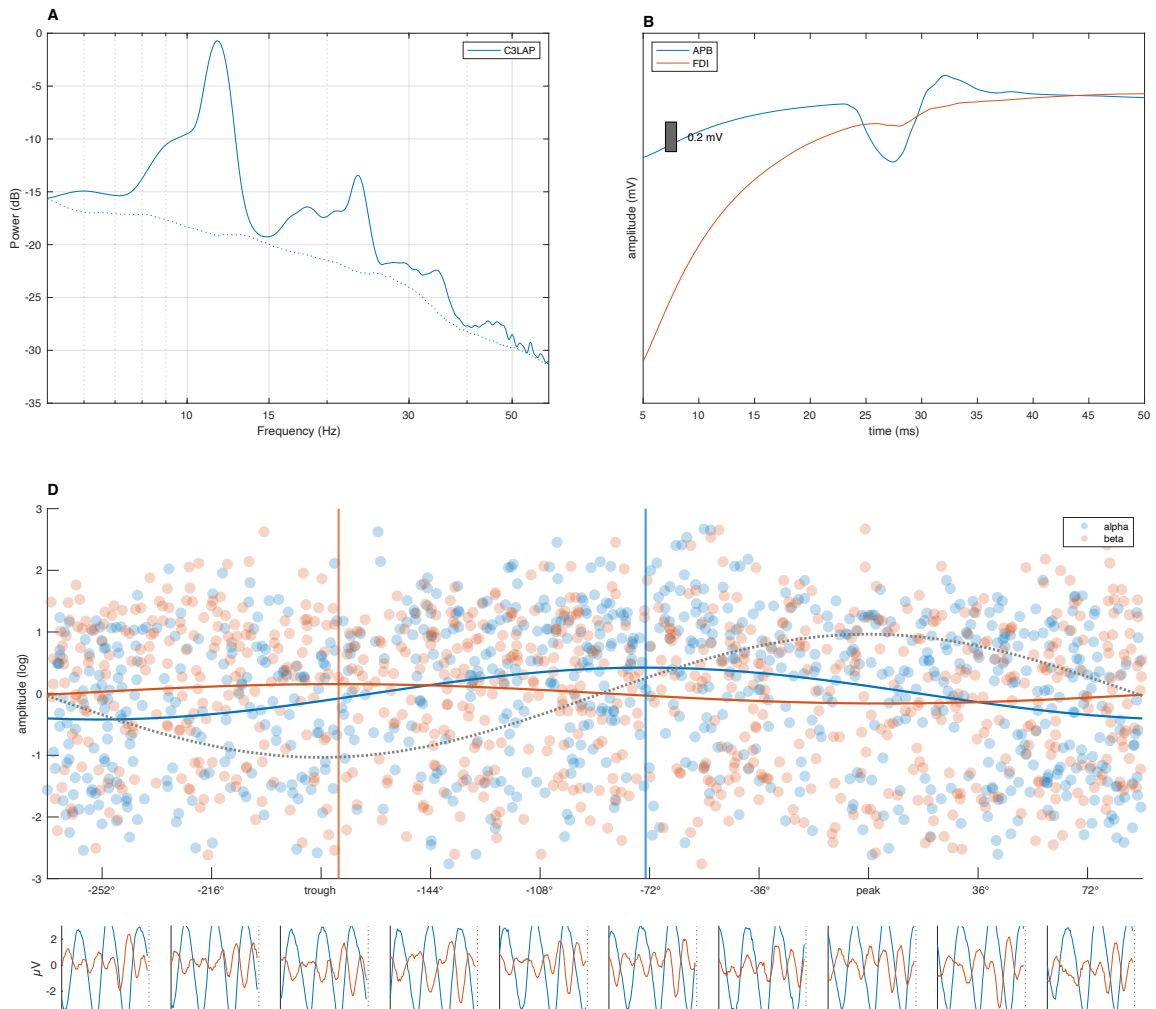
Der beschriebene Ablauf des Preprocessing und die entsprechenden Parameter folgen einer gut dokumentierten und bewährten Vorgehensweise aus ähnlichen Untersuchungen [5, 86].

3.2 Filterung

Nach der Epochierung und Strukturierung des Datensatzes wurden die EEG-Daten unter Verwendung eines C3-Elektroden-zentrierten Filters nach Hjorth [94] im Stile eines Surface Laplacian mit FC1, FC5, CP1 und CP5 als umgebende Elektroden räumlich gefiltert.

3.3 Einzelanalysen

Die folgenden fünf Schritte umfassen den hauptsächlichen und wichtigsten Teil der Datenverarbeitung. Jeder Datensatz der einzelnen Probanden wurde algorithmisiert untersucht und ausgewertet. Hierauf folgte zunächst eine visuelle Inspektion der einzeln visualisierten Datensätze. Die Ergebnisse dieser Analyse lassen sich übersichtlich wie folgt darstellen:



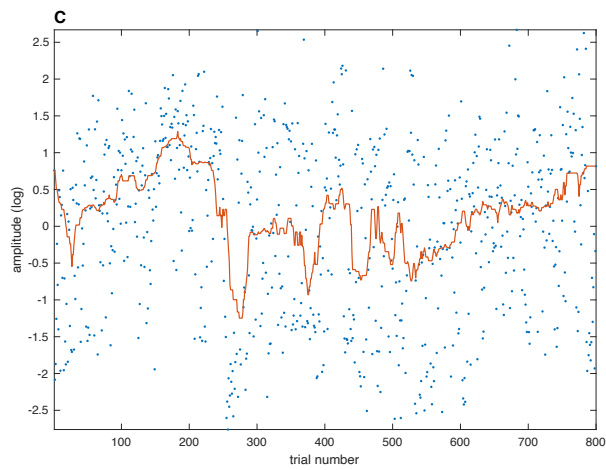
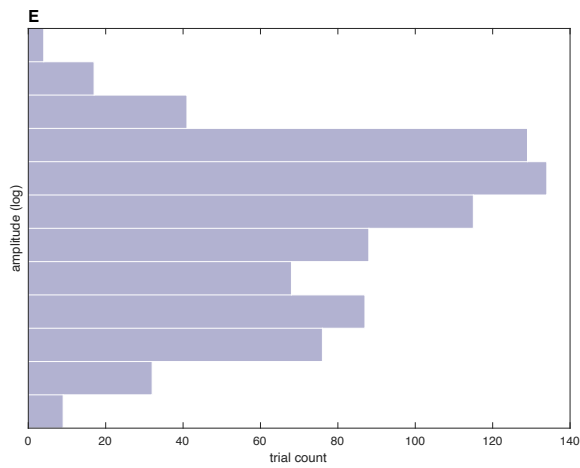


Abbildung 22: Übersicht über die Ergebnisse der Analyse der einzelnen Datensätze in den Panels A-E

- Panel A: Spektralanalyse des Datensatzes
- Panel B: MEP-Antwort auf den TMS-Stimulus
- Panel C: Slow drift der MEP-Größe
- Panel D: Phasenbestimmung und zugehörige Phasengenauigkeit des Datensatzes
- Panel E: Histogramm der MEP-Größen



3.3.1 Spektralanalyse

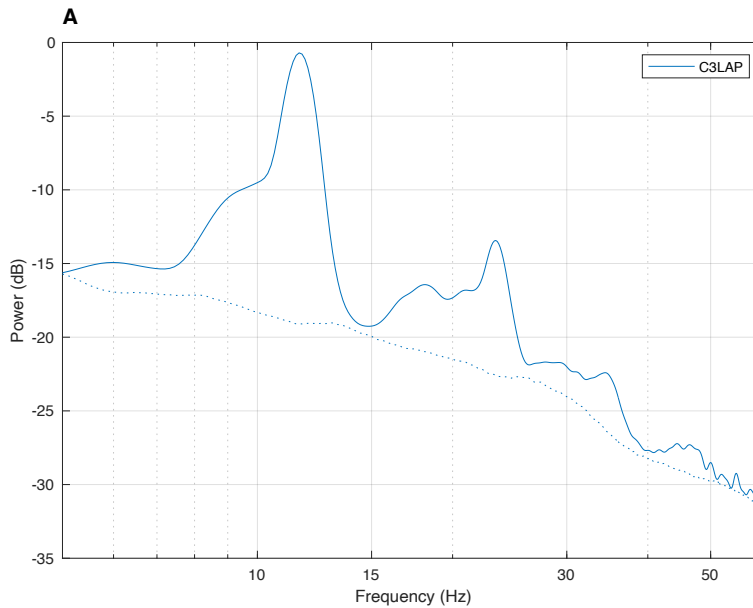


Abbildung 23: Beispiel der Darstellung der Spektralanalyse in Panel A

Unter Verwendung der schnellen Fourier-Transformation (FFT) mit Hanning-Fensterung wurden Leistungsspektren aus Datenfenstern von einer Sekunde Länge extrahiert. Es handelte sich hierbei um Prästimulus-Intervalle für jeweils 800 Trials. Die aperiodische $1/f$ -Komponente des Spektrums wurde mit der IRASA-Methode [81] geschätzt. Diese Schätzung umfasste 18 Faktoren zwischen 1,1 und 2,9 (mit Ausnahme von 2,0), und die daraus resultierende aperiodische Komponente wurde vom gesamten Spektrum abgezogen. Der verbleibende Teil des Spektrums stellt die periodische Komponente dar, die als das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der Schwingung bei einer bestimmten Frequenz interpretiert werden kann.

Dies liefert die Frequenzanalyse des Datensatzes: Im obenstehenden Beispiel zeigen sich charakteristische Spitzen im α -, β - und γ -Frequenzbereich, wobei sich im Bereich der β -Oszillationen eine Doppelspitze erkennen lässt.

Im Zuge dieser Analyse ergaben sich bei einigen Probanden Artefakte bei der Erhebung der Datensätze, so zum Beispiel das charakteristische 50-Hz-Rauschen als bekanntes Artefakt der deutschen Netzfrequenz, dargestellt im

folgenden Beispiel. Es zeigt sich eine zusätzliche, umschriebene Spitze im Bereich der 50-Hz-Frequenz:

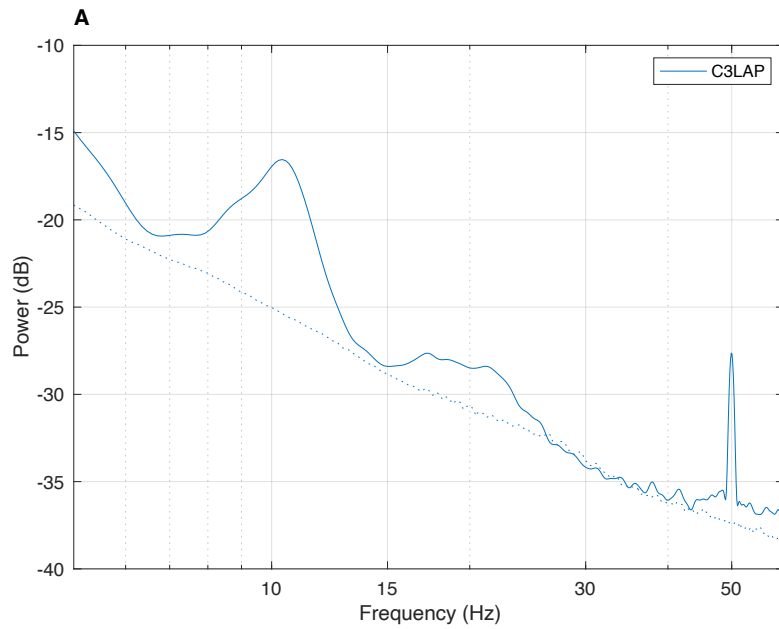


Abbildung 24: Zusätzlicher 50-Hz-Peak im Frequenzspektrum als Artefakt der deutschen Wechselspannung-Netzfrequenz

3.3.2 MEPs

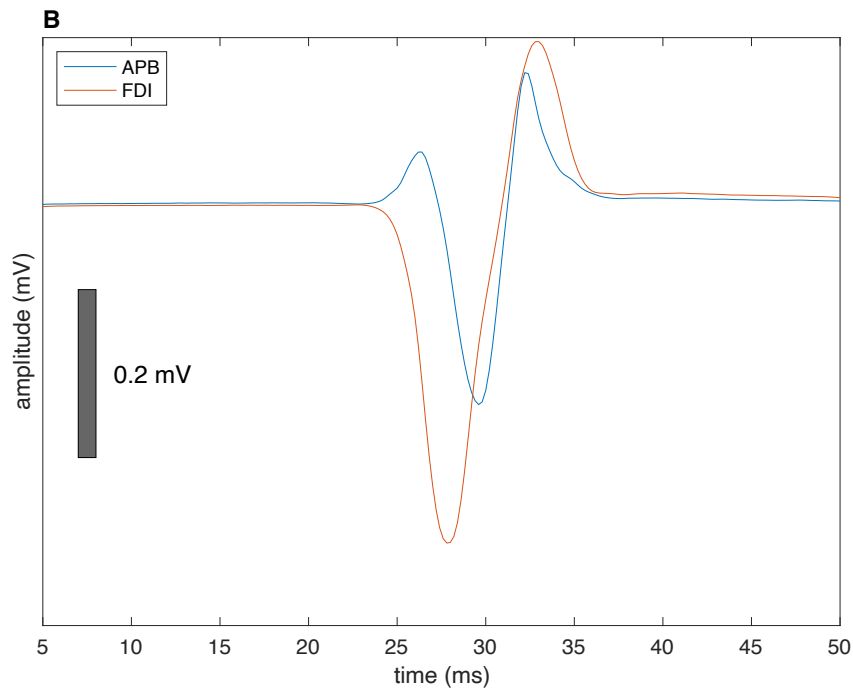


Abbildung 25: Beispiel der Größe der MEP-Amplitude in APB und FDI aufgetragen über die Zeit post Stimulus in Panel B

Die durch den Stimulus evozierten MEPs werden am *Musculus abductor pollicis brevis* (APB) sowie am *Musculus interosseus dorsalis I* (FDI) mit einer Muskelbauch-Sehnen-Ableitung quantifiziert.

Im obenstehenden Beispiel zeigt sich eine signifikante Auslenkung des abgeleiteten Potenzials am APB im Bereich von ca. 20-35 ms nach dem TMS-Stimulus.

3.3.3 Slow drift der MEP-Größe

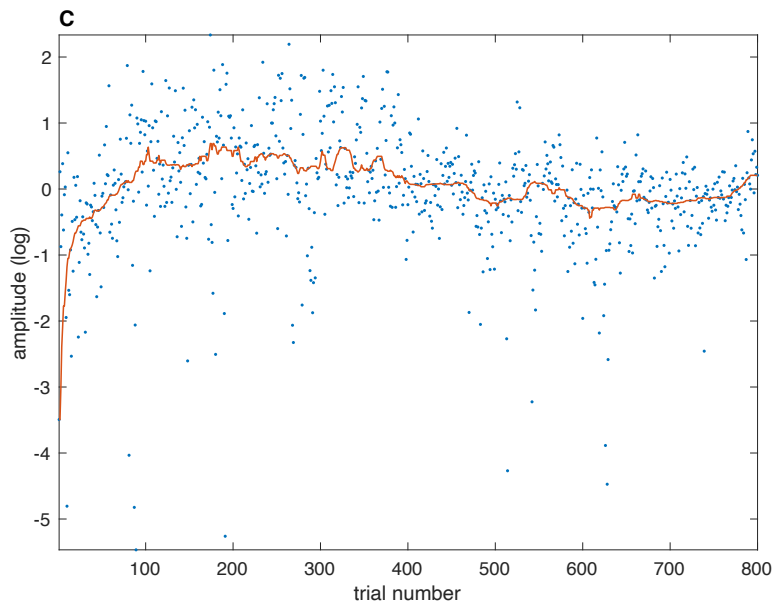


Abbildung 26: Größe der MEP-Amplitude aufgetragen gegen die Anzahl der Pulse

Die MEP-Amplitude kann für jeden TMS-Puls quantifiziert werden und zur besseren Visualisierung gegen die Anzahl der Pulse aufgetragen werden. Auch hieraus lassen sich Informationen gewinnen. So ist sie beispielsweise ein guter Indikator für die Spulenposition über den Zeitraum des Experiments, da sich die Amplitude der Muskelantwort signifikant ändert, wenn das entsprechende Hirnareal durch eine unbeabsichtigte Positionsänderung der Spule nicht mehr adäquat stimuliert wird. Im obenstehenden Beispiel (Abbildung 26) wird eine relativ konstante MEP Amplitude über die 800 Durchläufe verdeutlicht.

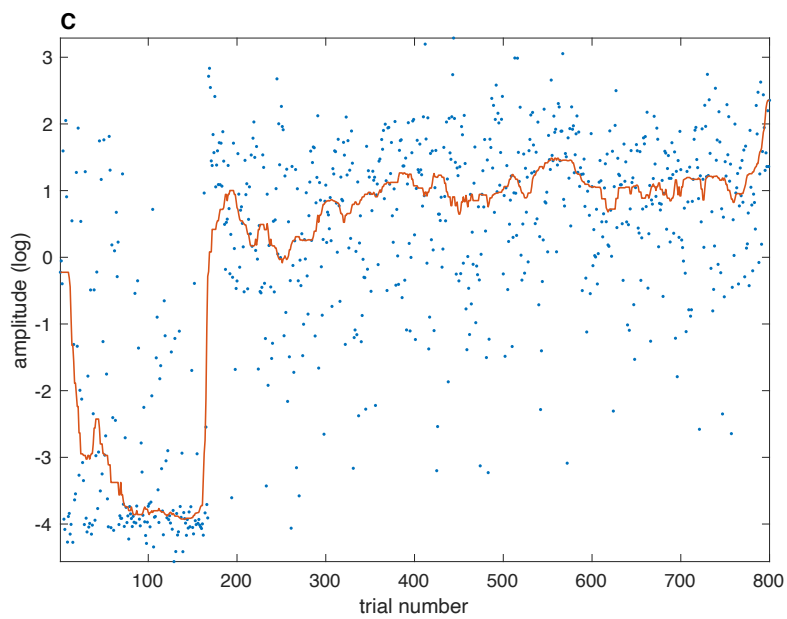


Abbildung 27: Änderung der MEP-Amplitude bei Änderung der Spulenposition in Panel C

In diesem Beispiel hingegen lässt sich eine Änderung der MEP-Amplitude über die Zeit erkennen, die durch den steilen Anstieg bei ca. Durchlauf 180 auf eine Lagekorrektur der Spule schließen lässt.

3.3.4 Phasenbestimmung und Phasengenauigkeit

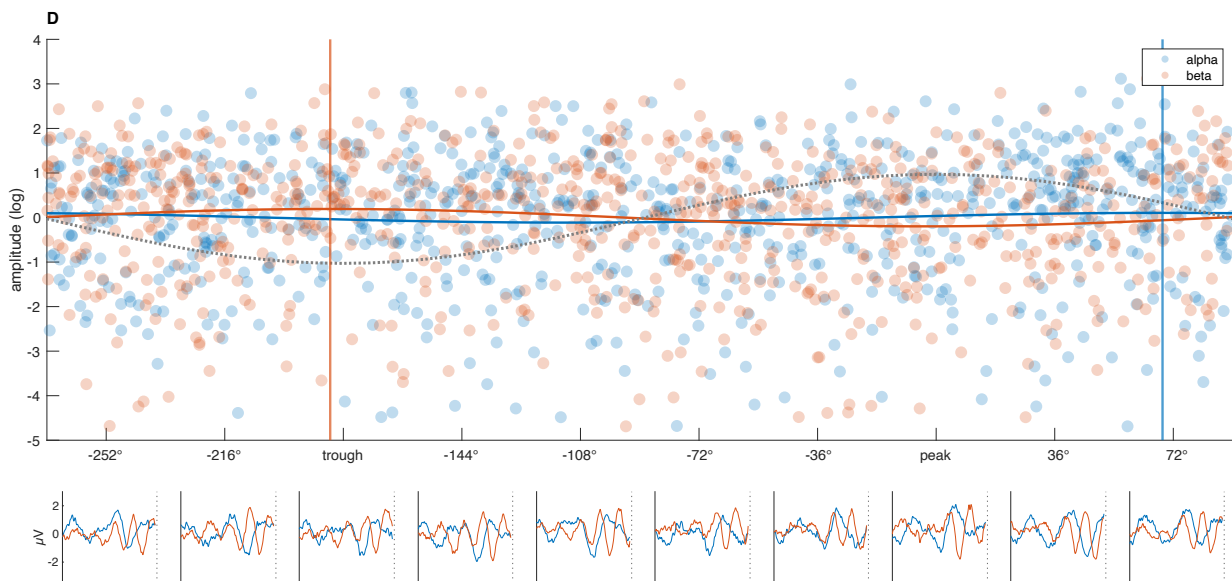


Abbildung 28: Panel D; Phasen und MEPs

Oben: Amplitude der einzelnen MEPs (logarithmisch skaliert) aufgetragen gegen die Phase der jeweiligen Hirnoszillation; Unten: Prästimulusintervalle vor dem entsprechenden TMS-Puls in der jeweiligen Phase
Blau: Alpha
Rot: Beta

Die nächste Teilanalyse des Datensatzes umfasst die Phasenbestimmung und Phasengenauigkeit. Im oberen Bereich des Panels sind die TMS-Pulse visualisiert und gegen die Phase der Oszillation und die Amplitude des entsprechenden MEP aufgetragen, wobei zwischen Alpha- und Beta-Oszillationen unterschieden wird. Die horizontal verlaufenden Linien stellen dabei eine Annäherung an die Verteilung im jeweiligen Frequenzbereich dar, die vertikalen Linien markieren die jeweiligen Peaks in den Verteilungen.

Der untere Teil des Panels zeigt die gemittelten Prästimulusintervalle vor dem entsprechenden TMS-Puls in der jeweiligen Phase, wieder unterteilt in Alpha- und Beta-Oszillationen.

3.3.5 Histogramm der MEP-Größen

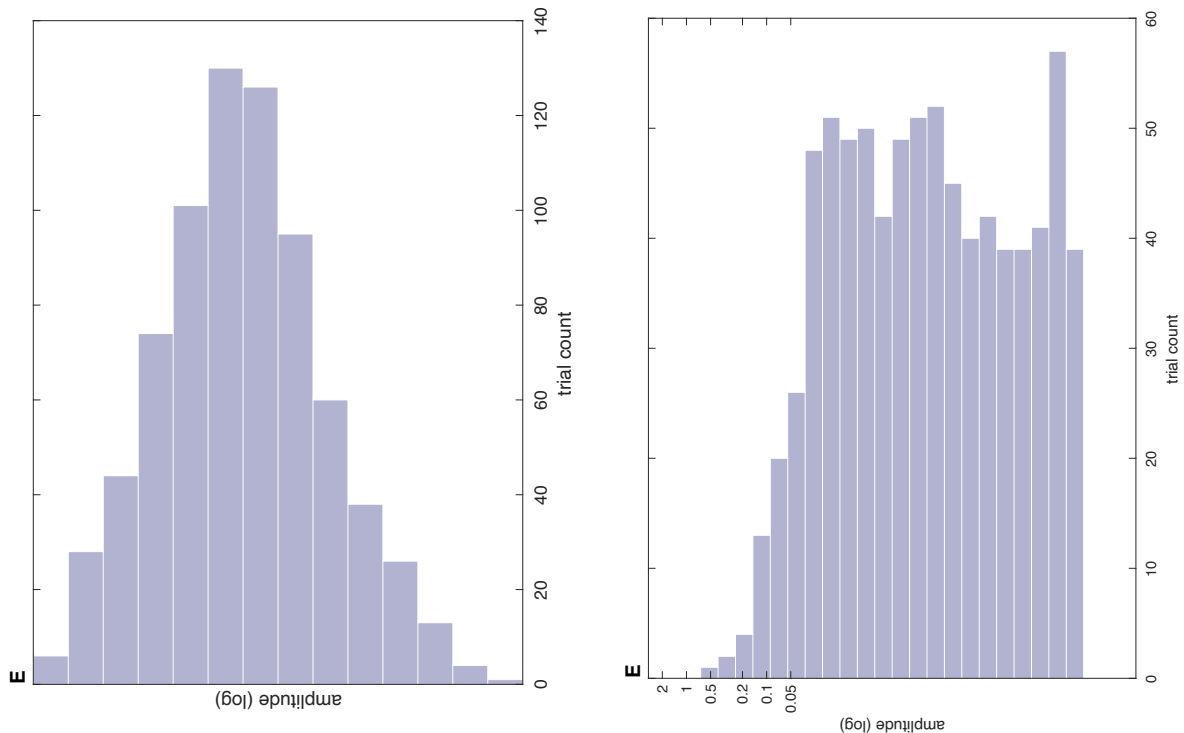


Abbildung 29: Panel E: Verteilung der MEP-Amplituden, logarithmisch dargestellt

Auf der linken Seite liegen die Daten annähernd normalverteilt vor, rechts nicht.

Das letzte Panel der Individualanalyse der einzelnen Datensätze zeigt die Verteilung der Amplituden der MEPs in einem Histogramm. Diese sollten dabei idealerweise annähernd normalverteilt vorliegen, da dies eine Voraussetzung für die Regressionsanalyse ist.

Hiermit ist die Einzelanalyse vorerst abgeschlossen. Sie dient in erster Linie dazu, die einzelnen Datensätze zu visualisieren, um einen ersten Eindruck von und Überblick über die gewonnenen Daten gewinnen zu können. Sie stellt mit den eingesetzten Verfahren außerdem das Ende einer langen Kette von Methoden dar, die im vorigen Teil der Arbeit im Detail erarbeitet worden sind.

3.4 Gruppenanalyse

An die Analyse der einzelnen Datensätze schließt sich die Analyse der zusammengefassten Datensätze an. Es werden hierbei primär die EEG-Daten mit den MEP-Daten für die Gesamtheit der einzelnen Trials korreliert und visualisiert, die Analyse bezieht sich also vor allem auf den Teilschritt D der Einzelanalysen. Vereinfacht gesagt kann angenommen werden, dass die Verteilung der Peak-Frequencies in Korrelation mit den MEP-Amplituden (visualisiert durch die vertikalen Linien in Panel D) der Einzelanalysen nun in Bezug auf alle Datensätze betrachtet werden soll. Diese Analyse steht in direktem Zusammenhang zur zentralen Fragestellung der Arbeit, ob die Erregbarkeit des Motorkortex (ausgedrückt durch die Stärke der Muskelantwort und gemessen in der Höhe der MEP-Amplitude) vom Zustand des Gehirns (ausgedrückt und gemessen durch die Phase der Hirnoszillationen, betrachtet für unterschiedliche Frequenzbänder) abhängig ist.

Vorangestellt ist im Folgenden die Frequenzanalyse aller 88 ausgewerteten Datensätze. Aufgetragen wird hierbei die Frequenz gegen die SNR, wobei die grauen Linien die Einzelanalysen darstellen, die schwarz markierte Linie hingegen die über alle Datensätze gemittelten Werte. Außerdem in Rot markiert die durch den Algorithmus bestimmten Alpha-Peaks (mit Cutoff-Werten von 8,5 – 13,5 Hz), in Blau die entsprechenden Beta-Peaks (Cutoff-Werte von 18-28 Hz). Ebenfalls sichtbar der 50-Hz-Peak der Netzspannung (siehe 3.3.1 Spektralanalyse).

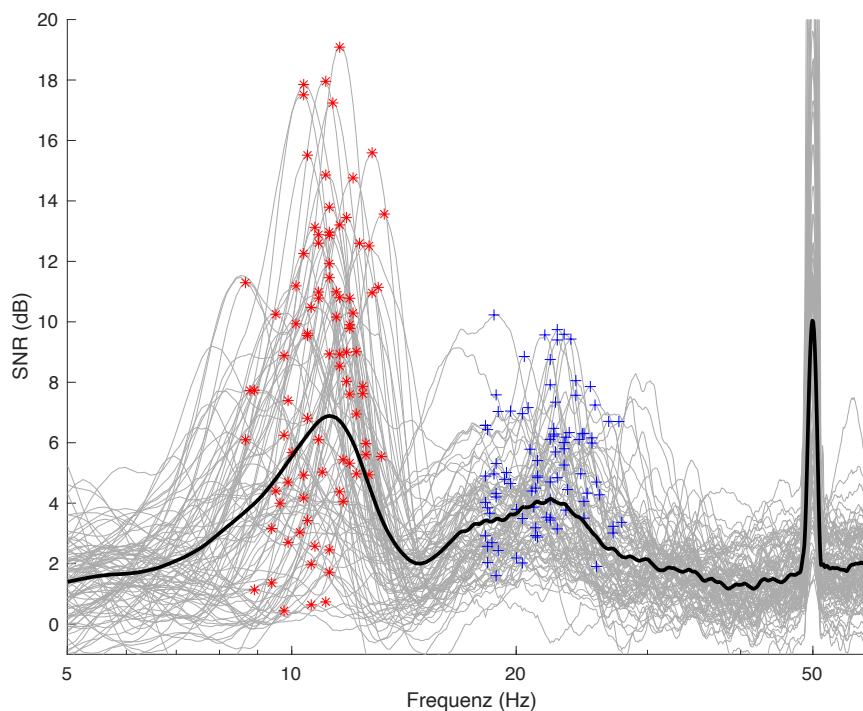


Abbildung 30: Frequenzanalyse aller 88 Datensätze

Schwarz: Gemittelte Frequenzen der ausgewerteten Datensätze, Rot: Alpha-Peaks, Blau: Beta-Peaks

3.4.1 Alpha

Zunächst soll der Zusammenhang zwischen Stärke der MEP-Antwort und der Phase der Hirnoszillation für das Alpha-Frequenzband bestimmt werden. Hierzu werden die mithilfe der o.g. Methode zur Phasenbestimmung (PHASTIMATE) [5, 86] bestimmten Oszillationsphasen zum Zeitpunkt des TMS-Pulses ermittelt und in Korrelation zur jeweiligen MEP-Antwort des Pulses gesetzt. Dies wird für alle Datensätze durchgeführt und mithilfe der circular statistics und unter Durchführung einer zirkulär-linearen Regressionsanalyse visualisiert. In unserer Analyse haben wir die Kosinuskonvention für Winkeldaten übernommen, wobei 0 Grad der positiven Spitze der Oszillation entspricht, $-\pi/2$ (-90°) der ansteigenden Phase, $+\pi/2$ ($+90^\circ$) der abfallenden Phase usw. Zur Durchführung zirkulärer Statistiken an den Daten wurde die 2009 von Berens entwickelte Circular Statistics Toolbox für MATLAB verwendet.

Für das Alpha -Frequenzband liefert dies folgendes Ergebnis:

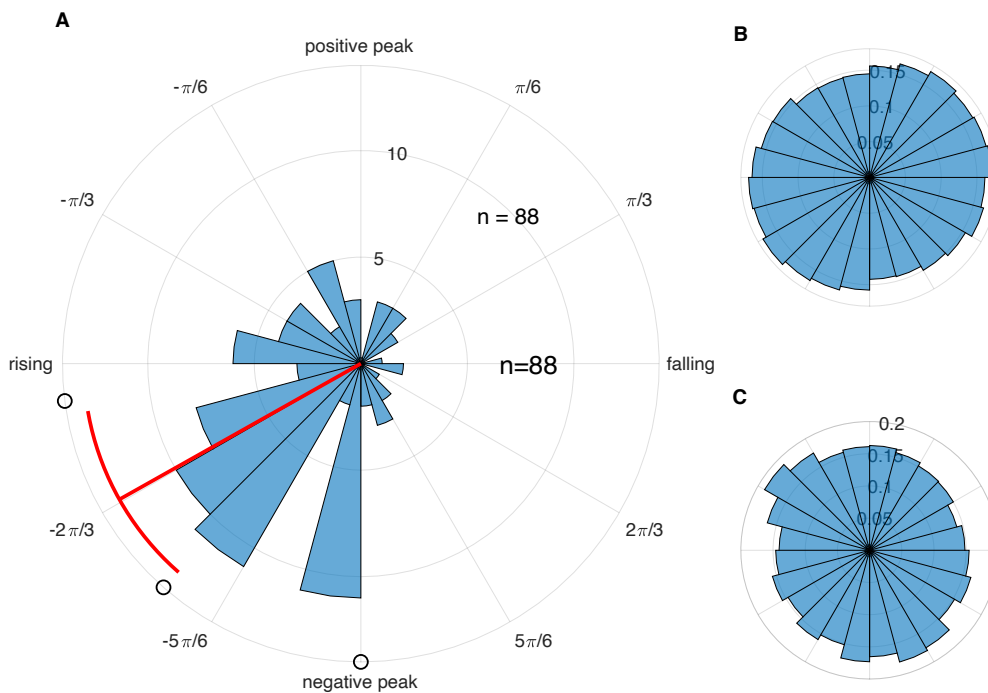


Abbildung 31: Visualisierung der Gruppenanalyse für Alpha

A: Verteilung der Phase der maximalen kortikospinalen Erregbarkeit des sensomotorischen Alpha-Rhythmus, extrahiert mit einem C3-zentrierten 5-Kanal-Oberflächen-Laplacian für alle 88 Teilnehmer, entsprechend der zirkulär-linearen Regression zwischen Phase und MEP-Größe (800 Studien pro Teilnehmer). Angegeben sind der zirkuläre Mittelwert des Phasenwinkels (-120°) und das 95%-Konfidenzintervall des zirkulären Mittelwerts (-139° bis -100°). Die Größe entspricht der Anzahl der Teilnehmer. $p = 6,6 \cdot e^{-8}$.

B: Normalisierte Gesamtverteilung der Phasenschätzungen für alle 88 Teilnehmer.

C: Normalisierte Verteilung des Phasenwinkels der höchsten kortikospinalen Erregbarkeit für alle Daten mit zufällig gemischten MEP-Amplituden (100 Wiederholungen).

Das große Diagramm A des Panel zeigt die Verteilung der Phase der maximalen kortikospinalen Erregbarkeit des sensomotorischen Alpha-Rhythmus, erhoben mittels des o. g. C3-Elektroden-zentrierten Filters nach Hjorth [94] im Stile eines Surface Laplacian. In die Analyse wurden 88 Datensätze mit einbezogen, die Daten danach einer zirkulär-linearen Regressionsanalyse (siehe Signifikanzanalyse: Permutation statistics) unterzogen. Die Abbildung beinhaltet in Rot markiert den zirkulären Mittelwert des Phasenwinkels bei -120° und das 95%-Konfidenzintervall des zirkulären Mittelwerts zwischen -139° und -100° ($p = 6,6 \cdot e^{-8}$). Es ist klar ersichtlich, dass sich die Daten gut um den Mittelwert gruppieren, der in diesem Fall in der „early rising phase“ der Oszillation liegt. **Die Daten**

implizieren also, dass die Erregbarkeit des Motorkortex in Bezug auf Alpha-Oszillationen dann am größten ist, wenn sich die Oszillation gerade in einer Phase des frühen Anstiegs befindet.

Die Diagramme B und C auf der rechten Seite stellen die Visualisierungen von Permutationstests dar.

Diagramm B zeigt hierbei die normalisierte Gesamtverteilung der Phasenschätzung für die Datensätze, Diagramm C die normalisierte Gesamtverteilung des Phasenwinkels mit der höchsten kortikospinalen Erregbarkeit für alle Daten mit zufällig gemischten MEP-Amplituden.

In Diagramm B zeigt sich ein leichter Verzerrungseffekt der Gesamtverteilung der Phasenschätzungen in Richtung der „early rising-“ und „early falling phase“, kongruent zu den Ergebnissen in Diagramm A.

Diagramm C zeigt jedoch, dass dies die Regressionsanalyse in einem Permutationstest (100 Wiederholungen) nicht signifikant zu beeinflussen scheint, da sich die Verteilung nicht signifikant von einer gleichförmigen Verteilung unterscheidet.

Diese Erkenntnis deckt sich mit den bisherigen Forschungsergebnissen zu dieser Thematik [86, 95].

3.4.2 Beta

Im nächsten Schritt wird das Prinzip der vorangegangenen Analyse auf Oszillationen im Beta-Frequenzband angewandt. Auch hier werden die Oszillationsphasen zum Zeitpunkt des TMS-Pulses ermittelt und in Korrelation zur jeweiligen MEP-Antwort des Pulses gesetzt:

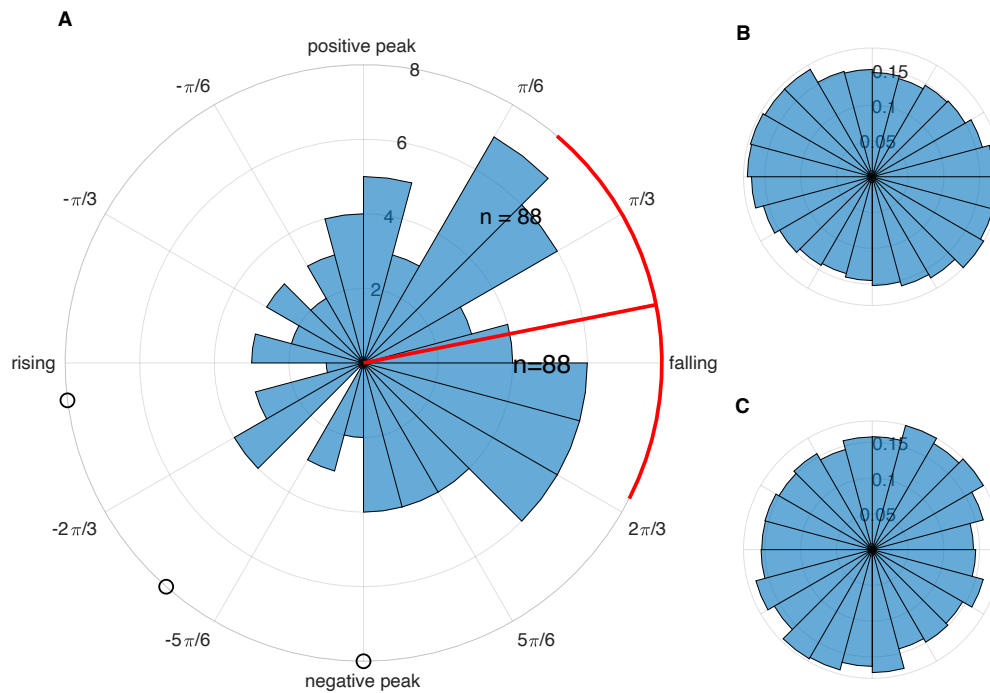


Abbildung 32: Visualisierung der Gruppenanalyse für Beta

A: Verteilung der Phase der maximalen kortikospinalen Erregbarkeit des Beta-Rhythmus, extrahiert mit einem C3-zentrierten 5-Kanal-Oberflächen-Laplacian für alle 88 Teilnehmer, entsprechend der zirkulär-linearen Regression zwischen Phase und MEP-Größe (800 Studien pro Teilnehmer). Angegeben sind der zirkuläre Median des Phasenwinkels (78°) und das 95%-Konfidenzintervall des zirkulären Mittelwerts (40° bis 117°). Die Größe entspricht der Anzahl der Teilnehmer. $p = 7 \cdot e^{-3}$.

B: Normalisierte Gesamtverteilung der Phasenschätzungen für alle 88 Teilnehmer.

C: Normalisierte Verteilung des Phasenwinkels der höchsten kortikospinalen Erregbarkeit für alle Daten mit zufällig gemischten MEP-Amplituden (100 Wiederholungen).

Das Diagramm A des Panel zeigt auch hier die Verteilung der Phase der maximalen kortikospinalen Erregbarkeit, diesmal des Beta-Rhythmus, abermals erhoben mittels des o. g. C3-Elektroden-zentrierten Filters nach Hjorth [94] im Stile eines Surface Laplacian mit 88 Datensätzen nach zirkulär-linearer Regressionsanalyse. Die rote Markierung stellt wie zuvor den zirkulären Mittelwert des Phasenwinkels bei 78° und das 95%-Konfidenzintervall des

zirkulären Mittelwerts zwischen 40° und 117° dar ($p = 7 * e^{-3}$). Die Datenpunkte sind etwas breiter gestreut und weniger eng um den Mittelwert gruppiert, der in diesem Fall in der „falling phase“ der Oszillation liegt. **Die Daten implizieren also, dass die Erregbarkeit des Motorkortex in Bezug auf Beta-Oszillationen dann am größten ist, wenn sich die Oszillation gerade in einer Phase des Abfalls befindet.**

3.4.3. Harmonics

Der nächste und bezüglich Interpretation und Einordnung der Ergebnisse wahrscheinlich interessanteste Teilaspekt der Analyse umfasst die Kategorisierung der gewonnenen Datenpunkte hinsichtlich ihres Frequenzspektrums. Genauer: Eine Untersuchung hinsichtlich der Frage, welchen Anteil Oberschwingungen (d. h. ganzzahlige Vielfache des Alpha-Frequenzbands, siehe Kap. Harmonics) am Gesamtergebnis für die Korrelation der Erregbarkeit mit der Oszillationsphase im Beta-Frequenzband haben. Wie bisher dargelegt wurde, können diese Oberschwingungen einen beträchtlichen Effekt haben und mitunter Ergebnisse verfälschen.

Im Folgenden sind die Alpha-Peaks gegen die Beta-Peaks aufgetragen, jeweils mit den zugehörigen Frequenzwerten:

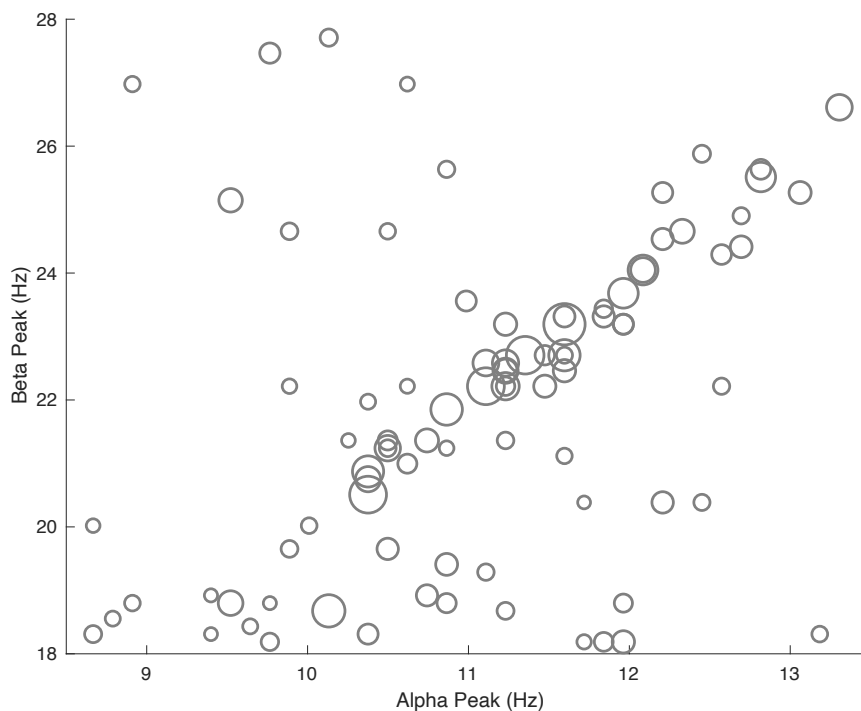


Abbildung 33: Alpha-Peaks aufgetragen gegen Beta-Peaks

Der Durchmesser der Kreise korreliert positiv mit der SNR.

Der interessante Aspekt dieser Untersuchung ergibt sich nun aus der Frage, wie viele der Datenpunkte als ganzzahlige Vielfache voneinander identifiziert werden können, in diesem Falls also wie viele der Beta-Peaks eigentlich Oberschwingungen der Alpha-Peaks sind. Im Schaubild kann dies durch eine Gerade mit der Steigung 2 dargestellt werden, was sich im Voraus auch schon rein visuell erahnen lässt (Abbildung 34).

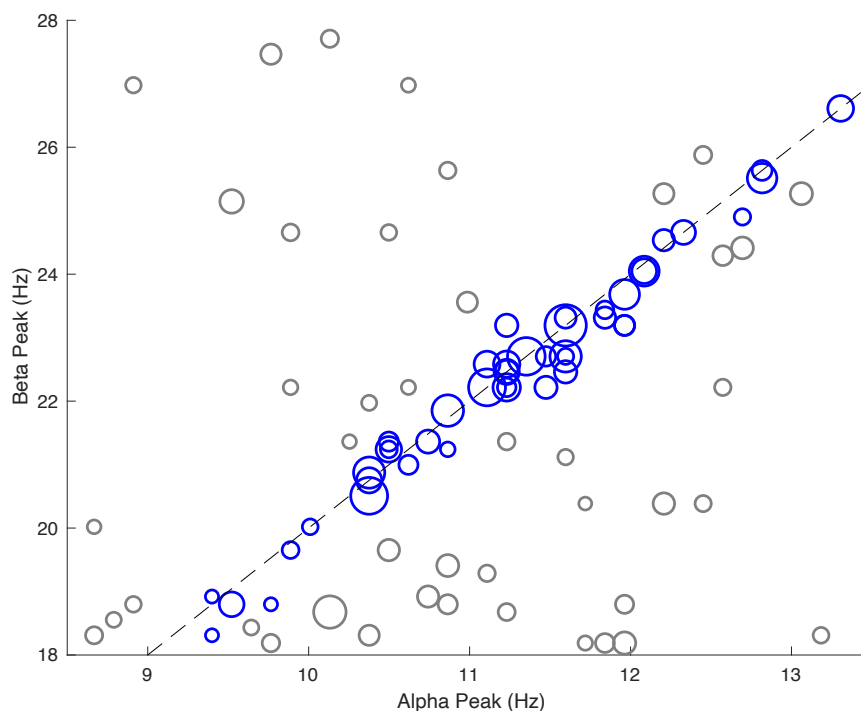


Abbildung 34: Alpha-Peaks aufgetragen gegen Beta-Peaks mit einer eingezogenen Winkelhalbierenden im Koordinatensystem als Visualisierung der Oberschwingungen

Der Durchmesser der Kreise korreliert positiv mit der SNR.

Blau: Datenpunkte, die ganzzahlige Vielfache der jeweiligen Frequenzen voneinander sind.

Grau: Datenpunkte, die keine ganzzahligen Vielfachen der jeweiligen Frequenzen voneinander sind

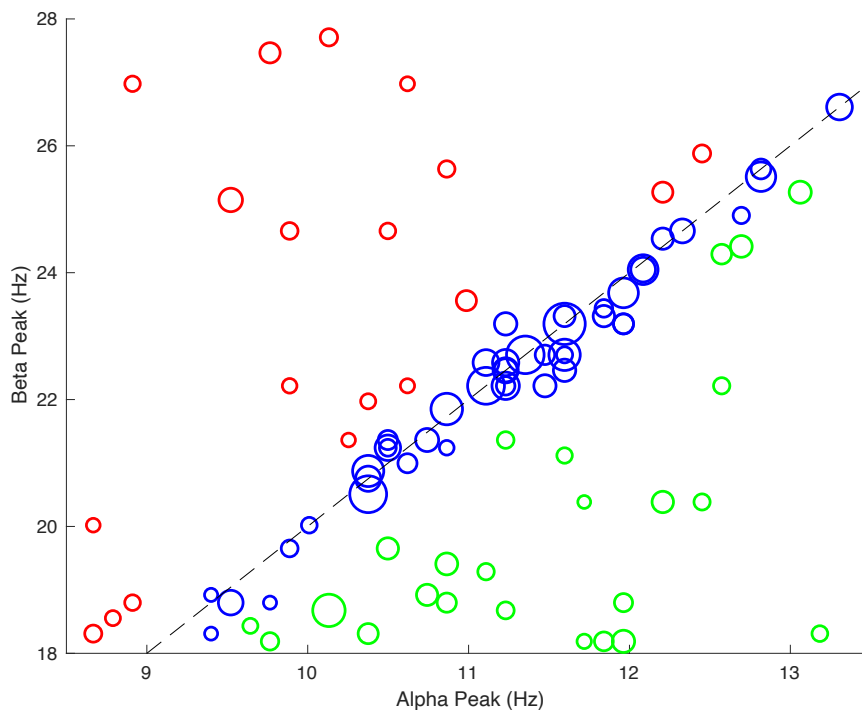


Abbildung 35: Alpha-Peaks aufgetragen gegen Beta-Peaks mit einer eingezogenen Winkelhalbierenden im Koordinatensystem als Visualisierung der Oberschwingungen

Blau: Datenpunkte, die ganzzahlige Vielfache der jeweiligen Frequenzen voneinander sind
 Rot und Grün: Datenpunkte, die keine ganzzahligen Vielfachen der jeweiligen Frequenzen voneinander sind

Aus der Visualisierung in Abbildung 35 wird leicht ersichtlich, dass ein beträchtlicher Teil der Datenpunkte auf oder in geringem Abstand zur eingezogenen Geraden liegt. Eingefärbt in Rot und Grün sind zudem Datenpunkte, die ungleich einem ganzzahligen Vielfachen voneinander sind, in Blau hingegen Datenpunkte, die dieses Kriterium innerhalb eines kleinen Toleranzbereichs erfüllen. Die Analyse ergibt 45 Datenpunkte in Blau. Aus diesem Zusammenhang drängt sich die Vermutung auf, dass diese Datenpunkte hinsichtlich der Beta-Peaks Harmonics der korrespondierenden Alpha-Peaks darstellen.

Um diese Vermutung weiter zu untersuchen, wird erneut eine Analyse wie in Kap. 3.4.1 bzw. 3.4.2 durchgeführt, mithilfe derer dann der Anteil dieser als mögliche Harmonics identifizierten -bzw. auch der übrigen- Datenpunkte am Gesamtergebnis ermittelt werden kann.

Für 45 Datenpunkte auf oder in unmittelbarer Nähe der Winkelhalbierenden ergibt sich folgendes:

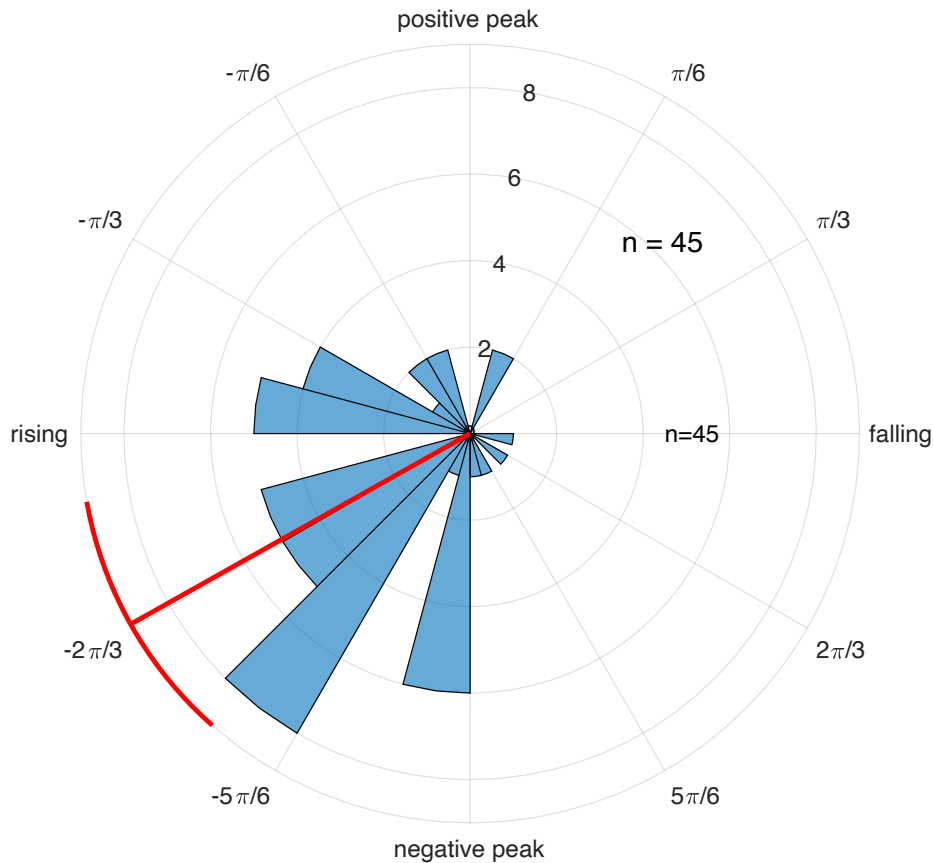


Abbildung 36: Verteilung der Phase der maximalen kortikospinalen Erregbarkeit der Datenpunkte der Winkelhalbierenden (Alpha)

Extrahiert mit einem C3-zentrierten 5-Kanal-Oberflächen-Laplacian für 45 Datensätze, bei denen die Frequenzen der Beta-Peaks einem ganzzahligen Vielfachen der Alpha-Peaks entsprechen. Wie vormals berechnet mit der zirkulär-linearen Regression zwischen Phase und MEP-Größe (800 Studien pro Teilnehmer). Angegeben sind der zirkuläre Mittelwert des Phasenwinkels (-119°) und das 95%-Konfidenzintervall des zirkulären Mittelwerts (-139° bis -100°). Die Größe entspricht der Anzahl der Teilnehmer. $p = 7,7 \cdot e^{-8}$.

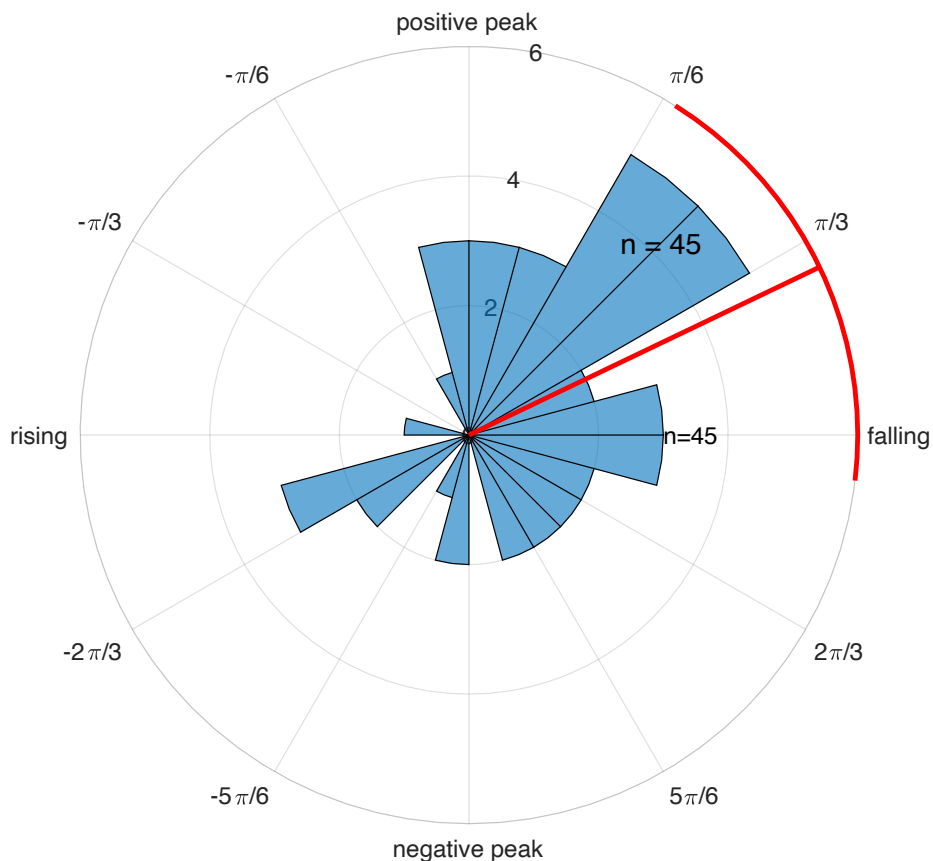


Abbildung 37: Verteilung der Phase der maximalen kortikospinalen Erregbarkeit der Datenpunkte der Winkelhalbierenden (Beta)

Extrahiert mit einem C3-zentrierten 5-Kanal-Oberflächen-Laplacian für 45 Datensätze, bei denen die Frequenzen der Beta-Peaks einem ganzzahligen Vielfachen der Alpha-Peaks entsprechen. Wie vormals berechnet mit der zirkulär-linearen Regression zwischen Phase und MEP-Größe (800 Studien pro Teilnehmer). Angegeben sind der zirkuläre Mittelwert des Phasenwinkels (64°) und das 95%-Konfidenzintervall des zirkulären Mittelwerts (32° bis 97°). Die Größe entspricht der Anzahl der Teilnehmer. $p = 1,4 \cdot e^{-3}$.

Die Ergebnisse entsprechen annähernd dem Ergebnis der Gesamtanalyse aller Teilnehmer: Die Phasen der höchsten kortikospinalen Erregbarkeit liegen sich mit early falling (Beta) und early rising phase (Alpha) annähernd gegenüber. Die Daten sind dabei recht gut um den Median herum gruppiert, was die Validität weiter unterstreicht ($p = 7,7 \cdot e^{-8}$ und $1,4 \cdot e^{-3}$).

Entsprechend die Auswertung für die verbleibenden Datensätze bzw. -punkte, bei denen der Beta-Peak kein ganzzahliges Vielfaches des Alpha-Peaks ist:

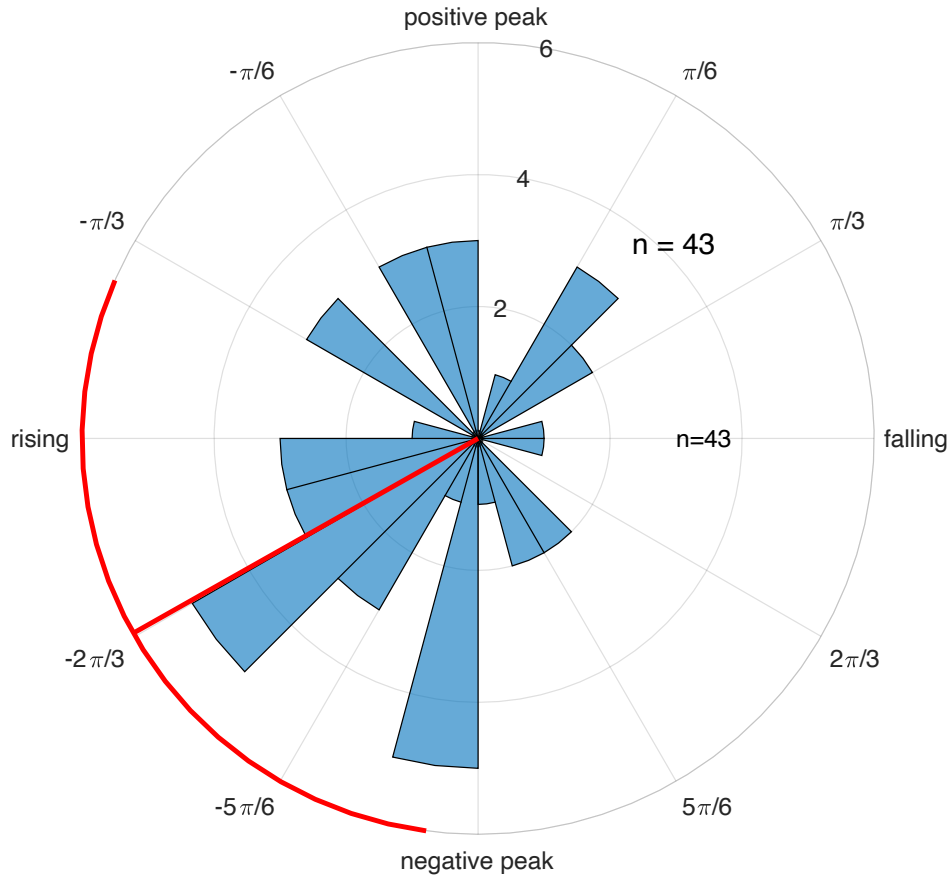


Abbildung 38: Verteilung der Phase der maximalen kortikospinalen Erregbarkeit der übrigen Datenpunkte (Alpha)

Extrahiert mit einem C3-zentrierten 5-Kanal-Oberflächen-Laplacian für 43 Datensätze, bei denen die Frequenzen der Beta-Peaks nicht einem ganzzahligen Vielfachen der Alpha-Peaks entsprechen. Wie vormals berechnet mit der zirkulär-linearen Regression zwischen Phase und MEP-Größe (800 Studien pro Teilnehmer). Angegeben sind der zirkuläre Mittelwert des Phasenwinkels (120°) und das 95%-Konfidenzintervall des zirkulären Mittelwerts (-173° bis -67°). Die Größe entspricht der Anzahl der Teilnehmer. $p = 0,05$

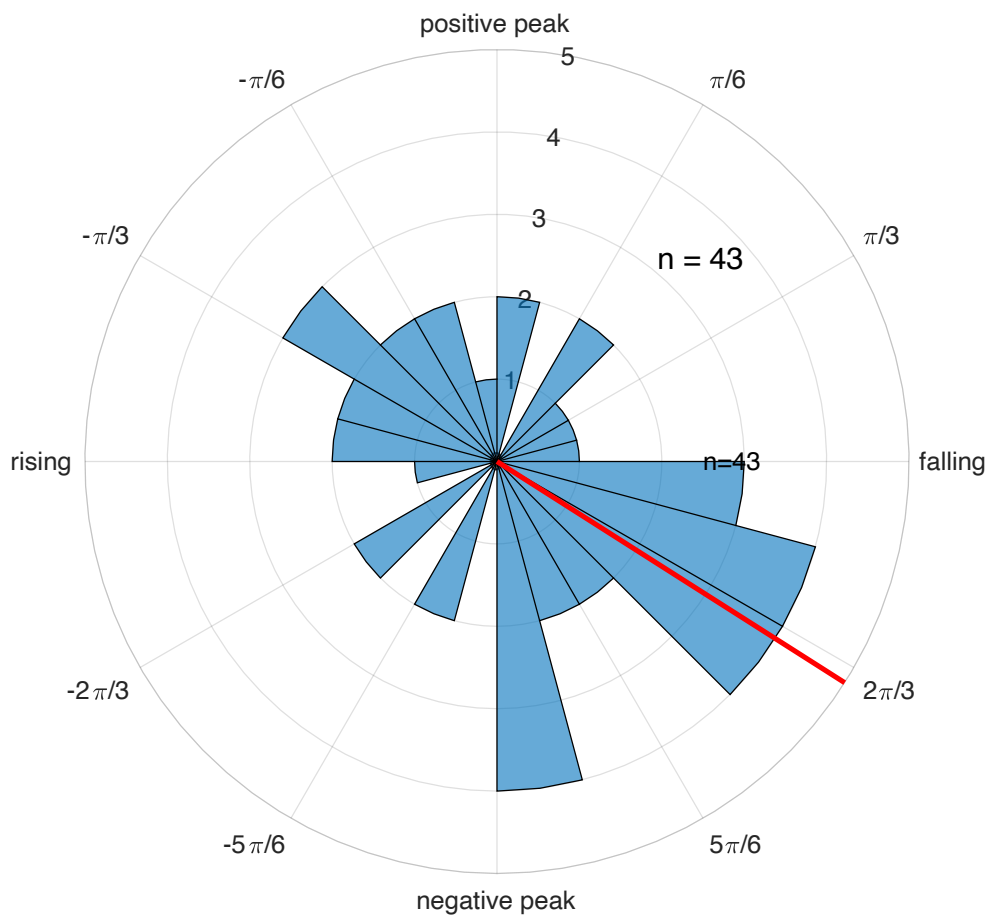


Abbildung 39: Verteilung der Phase der maximalen kortikospinalen Erregbarkeit der übrigen Datenpunkte (Beta)

Extrahiert mit einem C3-zentrierten 5-Kanal-Oberflächen-Laplacian für 43 Datensätze, bei denen die Frequenzen der Beta-Peaks nicht einem ganzzahligen Vielfachen der Alpha-Peaks entsprechen. Wie vormals berechnet mit der zirkulär-linearen Regression zwischen Phase und MEP-Größe (800 Studien pro Teilnehmer). Angegeben ist der zirkuläre Mittelwert des Phasenwinkels (123°), das 95%-Konfidenzintervall des zirkulären Mittelwerts kann aus den Daten nicht ermittelt werden. $p = 0,43$

Es zeigt sich, dass sich die verbleibenden Datenpunkte nach der zirkulär-linearen Regressionsanalyse im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen nicht ungefähr gegenübergesetzt gruppieren, die Phasenwinkel der höchsten Erregbarkeit sich also nicht genau entgegengesetzt zueinander verhalten. Die Ergebnisse sind außerdem nicht statistisch signifikant ($p = 0,05$ und $0,43$). Dies validiert die Ergebnisse der vorangegangenen Analysen, die einen starken Zusammenhang in Hinblick auf die Alpha-Oszillationen suggerieren und stützt die These, dass der vermeintlich nachgewiesene, genau umgekehrte Effekt für Beta-Oszillationen nicht auf echten Zusammenhängen, sondern auf Harmonics

beruhen könnte. Des Weiteren ist die Verteilung um den berechneten Median nicht so eindeutig und homogen wie in den vorangegangenen Analysen. Dies spricht zunächst weiter gegen die Stärke des Effektes bzw. gegen die These, dass sich die Phasenwinkel für Beta-Oszillationen invers zu denen der Alpha-Oszillationen verhalten könnten.

Nochmal: Es zeigt sich, dass die Korrelation signifikant nur dann entsteht, wenn die Datenpunkte in Nähe der winkelhalbierenden Geraden ausgewertet werden.

Gestützt wird dies durch die die folgende, ergänzende Analyse:

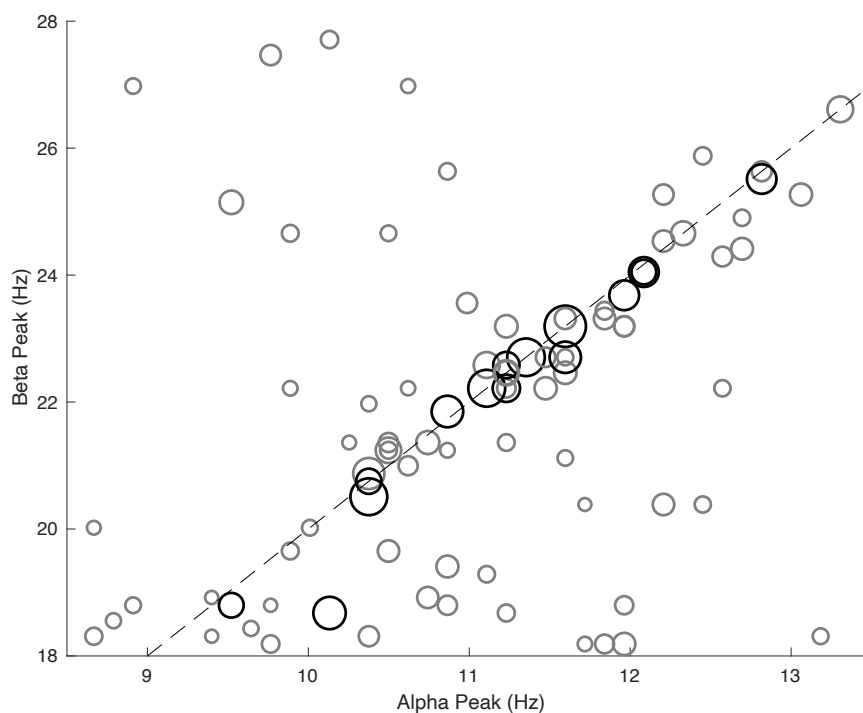


Abbildung 40: Alpha-Peaks aufgetragen gegen Beta-Peaks mit einer eingezogenen Winkelhalbierenden im Koordinatensystem als Visualisierung der Oberschwingungen

Dick hervorgehoben: Datenpunkte mit einer SNR > 5 dB

Aufgetragen sind wieder die Alpha-Peaks gegen die Beta-Peaks, diesmal mit einer Hervorhebung derjenigen Datenpunkte, deren SNR über 5 dB liegt. Hierbei fällt auf, dass fast alle dieser Punkte in unmittelbarer Nachbarschaft zur Winkelhalbierenden liegen, die als Markierung für die Harmonics dient. Auch dies stützt die These, dass der Hauptteil der beobachteten Effekte aus ebendiesen

Harmonics stammt, da die Punkte, die den größten Teil zum Signal beitragen (große SNR), fast alle den Harmonics zugeordnet werden können.

4. Diskussion

4.1 Modulation der kortikalen Erregbarkeit durch Beta-Phase

Zentrale Befunde

Die vorliegenden Ergebnisse legen auf ersten Blick nahe, dass die Phase von Beta-Oszillationen einen signifikanten Einfluss auf die motorisch evozierten Potenziale (MEPs) ausüben kann. Insbesondere bei Stimulation in der unteren Beta-Frequenz (rund 20 Hz) zeigte sich eine phasenabhängige Modulation der kortikospinalen Erregbarkeit, die sowohl in der Einzelprobandenanalyse als auch auf Gruppenebene statistisch signifikant war. Die MEP-Amplitude war dabei systematisch abhängig vom relativen Phasenwinkel der EEG-Oszillation zum Zeitpunkt des TMS-Pulses.

Bisherige Erkenntnisse

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, die eine funktionelle Rolle der Beta-Phase für die kortikale Erregbarkeit nahelegen [86, 95]. Zrenner et al. zeigten erstmals in einem Closed-Loop-TMS-Design, dass TMS-Pulse, die in spezifischen Phasen der oszillatorischen Aktivität ausgelöst werden, zu systematisch unterschiedlichen MEPs führen können [1]. Dies stützt die Hypothese einer phasenspezifischen Erregbarkeitsmodulation im motorischen Kortex in Bezug auf Mu-Alpha- und Beta-Oszillationen. Unsere vorliegende Untersuchung erweitert diese Erkenntnisse durch eine differenzierte Analyse der Phasenkodierung über mehrere Frequenzen hinweg sowie durch die Berücksichtigung harmonischer und aperiodischer Signalanteile.

In diesem Kontext ist insbesondere die Studie von Wischnewski et al. [95] von Bedeutung, da sie eine detaillierte Analyse der Phasenlage von Mu- und Beta-Oszillationen sowie deren Einfluss auf die kortikospinale Erregbarkeit bietet. Hier konnte nachgewiesen werden, dass die Phase der sensorimotorischen Mu- und Beta-Oszillationen entgegengesetzte Effekte auf die kortikospinale Erregbarkeit hat. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die kortikospinale Erregbarkeit in der "falling phase" der Beta-Oszillationen maximiert wird, während die "falling phase" der Mu-Oszillationen einen gegenteiligen Effekt hat. Diese dualen Effekte der Oszillationsphasen sind von besonderer Bedeutung, da sie darauf hinweisen,

dass unterschiedliche Frequenzbänder in der motorischen Steuerung antagonistische Funktionen übernehmen können.

Während in der vorliegenden Arbeit die Effekte für Alpha-Oszillationen reproduziert werden konnten, stehen unsere Ergebnisse insofern im Widerspruch zu den bisher berichteten Befunden, als dass die Effekte für Beta-Oszillationen nach Berücksichtigung der Alpha-Harmonics nicht als statistisch signifikant gewertet werden konnten.

Kritische Bewertung

Trotz der Bestätigung vorangegangener Beobachtungen ist die Interpretation der Phaseneffekte nicht trivial. Ein zentrales methodologisches Problem besteht in der genauen Bestimmung der Phaseninformation zum Zeitpunkt der Stimulation. Während frühere Studien teils auf Online-TMS getriggerte Designs zurückgriffen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine offline-phasenbasierte Modellierung verwendet. Dies birgt potenzielle Unsicherheiten, insbesondere hinsichtlich der Kausalität. Dennoch bieten die hier eingesetzten robusten statistischen Verfahren (z. B. zirkulär-lineare Regression, Permutationstests) eine valide Schätzung der durchschnittlichen Effekte [5, 86].

Ein zusätzlicher Aspekt betrifft die intersubjektive Variabilität. Nicht alle Probanden zeigten gleich starke oder gleichphasige Modulationseffekte, was auf individuelle Unterschiede in Oszillationsdynamik, Neuroanatomie oder Aufmerksamkeitslage zurückzuführen sein könnte. Dieses Phänomen wurde auch in der Literatur beschrieben [96] und unterstreicht die Notwendigkeit, phasenspezifische Effekte individuell zu kalibrieren.

Theoretische Einordnung

Die Ergebnisse unterstützen Modelle, in denen Oszillationen nicht nur epiphänomenal, sondern aktiv regulierend in die neuronale Erregbarkeit eingreifen. Besonders in der Beta-Frequenz wurde vielfach ein „Status quo“-Mechanismus postuliert [28], bei dem stabile sensorisch-motorische Zustände

durch phasenkohärente Inhibition aufrechterhalten werden [23, 24, 27]. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Idee indirekt, da bestimmte Phasen offenbar bevorzugte Zeitfenster für kortikale Reaktivität darstellen. Somit könnte die Beta-Phase als „zeitliches Gating-Signal“ für sensorische oder motorische Informationsverarbeitung fungieren – ein Konzept, das insbesondere im Kontext prädiktiver Kodierungsmodelle weiterführend untersucht werden sollte.

Schlussfolgerung

Die hier nachgewiesene phasenabhängige Modulation kortikaler Erregbarkeit stellt einen robusten neurophysiologischen Effekt dar, der sowohl mechanistische als auch anwendungsbezogene Relevanz besitzt. Für zukünftige neurotechnologische Anwendungen – etwa in der personalisierten Neuromodulation oder in Brain-Computer-Interfaces – könnten Phaseninformationen gezielt genutzt werden, um Stimulationseffekte zu optimieren. Gleichzeitig eröffnet sich ein theoretischer Zugang zur dynamischen Kopplung von Oszillationen und Erregbarkeit im Rahmen koordinierter Hirnzustände.

4.2 Bedeutung harmonischer Oszillationen (Harmonics)

Zentrale Befunde

Ein zentrales Ergebnis der vorliegenden Studie war die Phasenabhängigkeit der MEP-Amplituden im Beta-Frequenzbereich. Während die Analyse hierbei in Übereinstimmung mit der Literatur signifikante Ergebnisse lieferte, zeigte sich, dass der Effekt hauptsächlich durch Datenpunkte zustande kam, die vorrangig als harmonische Oberschwingungen der korrespondierenden Alpha-Oszillation klassifiziert werden könnten. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass die Beziehung zwischen Alpha- und Beta-Oszillationen wesentlich enger ist als bisher angenommen. Folglich eröffnen sich neue Perspektiven für das Verständnis der kortikospinalen Erregbarkeit sowie der zugrunde liegenden Oszillationsmuster. Bisher wurde Beta als eigenständiges Frequenzband betrachtet, dessen Funktion unabhängig von Alpha-Rhythmen ist. Die vorliegende Arbeit demonstriert jedoch, dass Beta-Oszillationen häufig in einer harmonischen Beziehung zu Alpha-Rhythmen stehen. Diese Überlagerung könnte eine Erklärung für die in der Literatur zu Oszillationen und kortikospinaler Erregbarkeit teilweise widersprüchlichen berichteten Ergebnisse darstellen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass harmonische Effekte zwischen den Oszillationen eine wichtige Rolle spielen und dass eine isolierte Betrachtung der Beta-Rhythmen die Komplexität der kortikospinalen Erregbarkeit möglicherweise nicht vollständig erfasst.

Bisherige Erkenntnisse

Die Bedeutung harmonischer Oszillationen im Kontext kortikaler Erregbarkeit wurde bislang kaum systematisch untersucht. In der EEG-Literatur sind harmonische Peaks bekannt – sie treten regelmäßig in Power-Spektren auf und wurden beispielsweise im Kontext motorischer Aktivierung beschrieben [97]. Dass jedoch gerade die Phase harmonischer Komponenten funktionelle Bedeutung besitzen könnte, ist bislang nur vereinzelt thematisiert worden.

Darüber hinaus betonen jüngste Studien, dass harmonische Strukturen nicht nur mathematische Artefakte sind, sondern reale neuronale Dynamiken

widerspiegeln können – etwa durch nichtlineare Generierung oszillatorischer Muster, nested oscillations oder cross-frequency coupling [98]. In diesem Sinne könnten die Harmonics eine eigenständige Rolle im Erregbarkeitsprofil des Motorkortex spielen – entweder als direkte Trägerfrequenz oder als Ausdruck höherer Harmonisierung eines zugrunde liegenden Beta-Taktes.

Kritische Bewertung

Zentral ist die methodologische Frage, ob es sich bei den Harmonics und ihrer Entstehung tatsächlich um einen funktionellen neurophysiologischen Mechanismus handelt – oder lediglich um ein mathematisches Nebenprodukt der Bandpassfilterung und der nichtlinearen Transformation (z. B. bei der Hilbert-Analyse). In der Tat kann durch Schwingungsasymmetrie (z. B. sägezahnartige Signalformen) ein überproportionaler Anstieg in harmonischen Frequenzen auftreten [99]. Um diese Frage zu adressieren, wurde in der vorliegenden Arbeit die Phase nicht über ein zweifach gefiltertes Signal, sondern getrennt für jede Frequenz analysiert, wodurch eine bloße Spiegelung des Beta-Effekts weitgehend ausgeschlossen werden konnte.

Des Weiteren wirft dies die Frage auf, ob die beobachteten Effekte und sogar die Oszillationen im Beta-Frequenzband selbst ausschließlich bzw. zum größten Teil aus Alpha-Harmonics bestehen oder tatsächlich eigenständige Hirnoszillationen sind. Die gezeigten Ergebnisse wurden hierauf geprüft und zeigen nur dann Signifikanz, wenn eine Einordnung derjenigen Beta-Oszillationen, die einen phasenabhängigen Effekt auf die Erregbarkeit zeigen, als Alpha-Harmonics nahegelegt werden kann. Diese harmonischen Überlagerungen haben weitreichende Auswirkungen auf die Interpretation der Beta-Rhythmen und könnten eine Erklärung für die inkonsistenten Ergebnisse früherer Studien hinsichtlich der Rolle der Beta-Oszillationen darstellen.

Die harmonische Beziehung zwischen Alpha- und Beta-Rhythmen legt nahe, dass Beta-Oszillationen möglicherweise nicht als unabhängige Phänomene von Alpha-Rhythmen betrachtet werden sollten. Dies impliziert, dass ihre Effekte auf

die kortikospinale Erregbarkeit durch die Alpha-Rhythmen moduliert werden können, wobei sie in einem dynamischen Zusammenspiel miteinander stehen. Diese Erkenntnis hat weitreichende Implikationen für unser Verständnis der motorischen Kontrolle, da Alpha- und Beta-Oszillationen traditionell unterschiedlichen funktionellen Rollen zugewiesen wurden. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die bisherige Annahme einer klaren Unterscheidung zwischen Alpha- und Beta-Oszillationen zu revidieren ist.

Auch alternative Erklärungen – etwa Artefakte durch Muskelaktivität oder Bewegung – wurden geprüft. Die Harmonischen traten über multiple Kanäle hinweg konsistent auf und waren in ihren Phasenmustern mit dem MEP-Zeitpunkt zeitlich präzise korreliert. Dies spricht eher gegen ein rein artefaktbedingtes Phänomen.

Theoretische Einordnung

Die Ergebnisse legen nahe, dass die gezeigten Effekte durch harmonische Oszillationen hervorgerufen werden. In Folge könnten diese daher eine direkte Rolle in der Steuerung kortikaler Erregbarkeit spielen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Beta-Hauptfrequenzen über harmonische Komponenten präzisere zeitliche Fenster für neuronale Integration erzeugen. Dies würde gut zu Modellen passen, in denen cross-frequency coupling als Mechanismus zur hierarchischen Koordination neuronaler Aktivität fungiert [100, 101].

Besonders relevant erscheint hier die Hypothese eines „Multiplexing“-Modells [102], in dem schnelle Oszillationen innerhalb langsamerer Taktgeber-Frequenzen verschachtelt werden, um die parallele Verarbeitung verschiedener Informationskanäle zu ermöglichen. Die hier beobachteten Harmonics könnten in diesem Sinne Ausdruck eines funktionell bedeutsamen Knotenpunkts in der dynamischen Erregbarkeitsstruktur des Motorkortex sein.

Schlussfolgerung

Die beobachteten Harmonischen repräsentieren mehr als nur spektrale Nebenprodukte. Vielmehr deutet sich an, dass sie als funktionelle Trägerfrequenzen wirken und präzise phasengebundene Erregbarkeitsfenster ermöglichen. Für die vorliegende Arbeit bedeutet dies allerdings auch, dass eine Untersuchung des Effekts der Phase von Beta-Oszillationen erheblich erschwert wird, da nicht abschließend zwischen Alpha-Harmonics und womöglich echten Beta-Oszillationen unterschieden werden kann. Die Daten implizieren, dass die beobachteten Zusammenhänge eher auf den Alpha-Harmonics basieren und nicht auf Effekten der echten Beta-Oszillation, unabhängig davon, wie diese nun zustande kommen.

4.3 Aperiodische Signalanteile und 1/f-Hintergrund

Zentrale Befunde

Die Analyse der aperiodischen Signalanteile mittels IRASA offenbarte in der vorliegenden Studie eine ausgeprägte 1/f-Struktur des EEG-Signals im sensorimotorischen Kortex, was eine Dominanz niederfrequenter Aktivität und eine substanziell aperiodische Signalstruktur nahelegt. Diese Erkenntnis ist insofern zentral, als dass viele Studien traditionell ausschließlich auf bandbegrenzte Oszillationen fokussieren, ohne den kontinuierlichen, fraktalen Hintergrund adäquat zu berücksichtigen.

Bisherige Erkenntnisse

In den letzten Jahren hat sich zunehmend die Erkenntnis durchgesetzt, dass der aperiodische Anteil des EEG-Signals nicht als bloßes Rauschen missverstanden werden darf, sondern funktionell bedeutsame Informationen enthält. Voytek et al. [77] zeigten, dass sich der 1/f-Exponent in Abhängigkeit kognitiver Zustände und des Alters systematisch verändert. Andere Arbeiten belegen, dass eine steilere aperiodische Steigung mit erhöhter inhibitorischer Aktivität und veränderter kortikaler Exzitabilität assoziiert ist [103]. Die hier gemessenen Werte stimmen gut mit diesen Befunden überein und belegen eine stabile aperiodische Komponente im motorischen Ruhezustand.

Kritische Bewertung

Ein wesentliches methodisches Problem in der EEG-Analyse besteht darin, dass klassische Power-Analysen bandbegrenzte Aktivität (z. B. 13–30 Hz für Beta) auswerten, ohne zu kontrollieren, inwieweit diese Powerzunahme durch Veränderungen des 1/f-Hintergrunds beeinflusst wird. Dadurch kann die tatsächliche Oszillationsstärke über- oder unterschätzt werden [78]. Die Anwendung von IRASA in der vorliegenden Arbeit erlaubt es hingegen, periodische und aperiodische Signalanteile getrennt zu analysieren, wodurch eine klarere Interpretation der Beta-bezogenen Effekte möglich wird.

Zudem bietet IRASA eine gewisse Robustheit gegenüber Filterartefakten und erlaubt eine differenzierte Sicht auf die Qualität der Phasenextraktion. Da die Phase nur bei periodischen Signalkomponenten definiert ist, stellt ein hoher Anteil aperiodischer Aktivität ein prinzipielles Limit für Phasenanalysen dar. Dies bedeutet: Nicht jeder scheinbar bandbegrenzte Peak ist tatsächlich phasenfähig – ein Aspekt, der insbesondere bei interindividueller Variabilität berücksichtigt werden muss.

Theoretische Einordnung

Die funktionelle Rolle des aperiodischen Spektrums ist Gegenstand aktueller Debatten. Während frühe EEG-Forschung das 1/f-Rauschen als irrelevante Hintergrundaktivität betrachtete, wird heute diskutiert, ob es ein Index für das Gleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität ist [103], oder ob es den dynamischen Grundzustand des kortikalen Netzwerks beschreibt. Im Kontext der vorliegenden Arbeit könnte ein steiler aperiodischer Exponent auf einen insgesamt stärker regulierten (d. h. weniger phasensensitiven) Zustand hinweisen. Dies wäre insbesondere für die Interpretation der interindividuellen Unterschiede in der Phasenwirkung auf die MEPs relevant.

In theoretischen Modellen wie „dynamical systems approaches“ oder „critical brain dynamics“ wird das 1/f-Verhalten zudem als Ausdruck eines Systems im metastabilen Gleichgewicht interpretiert [104]. Die Fähigkeit, auf externe Stimuli (wie TMS) phasenabhängig zu reagieren, könnte dabei moduliert sein durch den zugrundeliegenden aperiodischen Grundzustand.

Schlussfolgerung

Die getrennte Analyse aperiodischer und periodischer Signalanteile stellt eine methodische Weiterentwicklung dar, die zukünftige EEG-TMS-Studien systematisch einbeziehen sollten. Die hier verwendete IRASA-Methode erlaubt nicht nur eine präzisere Quantifizierung der Beta-Oszillationen, sondern verbessert auch die Interpretation der Phasenabhängigkeit, indem sie eine Verfälschung durch breitbandige Aktivität minimiert. Darüber hinaus könnte der

aperiodische Exponent selbst als biomarkerähnlicher Parameter in klinischen Studien genutzt werden – etwa zur Quantifizierung kortikaler Reaktivität in neuropsychiatrischen Erkrankungen.

4.4 Methodenkritik und Limitationen

Signalverarbeitung und Phasenextraktion

Ein zentraler methodischer Aspekt dieser Arbeit betrifft die Phasenextraktion aus EEG-Daten, die zur Regressionsanalyse gegen MEP-Amplituden verwendet wurde. Die Phase wurde – wie in der Literatur zunehmend empfohlen – mittels bandpassgefilterter Signale und anschließender Hilbert-Transformation berechnet. Dieses Vorgehen ist zwar etabliert, birgt jedoch methodische Unsicherheiten. Insbesondere können Filtereinstellungen (Grenzfrequenzen, Ordnung, Filtertyp) die extrahierte Phase beeinflussen und z. B. „Phase distortions“ verursachen [50]. Zudem ist die Phase in frequenzarmen Bereichen oft instabil, was das Signal-Rausch-Verhältnis der Phase mindert. Diese Probleme wurden durch eine konservative Filterwahl (z. B. minimale Flankensteilheit, keine Nullphasenverschiebung) und durch das explizite Ausblenden der Filterränder (edge-trimming) adressiert.

Ein weiterer Punkt betrifft die Grundannahme der Phasenexistenz: Die Phase ist nur bei ausreichend periodischen Signalanteilen definierbar. In Fällen mit starkem $1/f$ -Anteil oder flachen Peaks kann die Phasenextraktion methodisch problematisch sein. Die Anwendung von IRASA diene hier als ergänzende Qualitätskontrolle.

Online- vs. Offline-Phasenmodellierung

Im Gegensatz zu Echtzeit-Phasen-TMS-Studien wurde in dieser Arbeit ein offline-statistischer Ansatz gewählt, bei dem die Phase retrospektiv auf die MEPs gemappt wurde. Diese Methode erlaubt eine differenzierte Frequenzanalyse und vermeidet Trigger-Verzögerungen, ist aber nicht kausal interpretierbar: Eine beobachtete Phasensensitivität erlaubt keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Reizzeitpunkt-Optimierung. Daher sind die Ergebnisse als deskriptiv und explorativ zu verstehen. In der Zukunft könnten Echtzeit-Verfahren (Closed-Loop-TMS) zur Validierung spezifischer Frequenzphasen genutzt werden [1].

MEP-Messung

MEP-Amplituden sind inhärent variabel, was die Effektstärke potenziell abschwächen kann. Diesem Umstand wurde Sorge getragen, indem ausreichend viele Trials pro Bedingung gesammelt wurden, um diese Schwankungen statistisch abzufangen.

Statistische Limitationen

Zur Prüfung der Phaseneffekte wurde zirkulär-lineare Regression verwendet – ein etabliertes Verfahren für Winkelmetriken. Zur Signifikanztestung kamen nichtparametrische Permutationstests zum Einsatz, wodurch die Gefahr von falsch-positiven Ergebnissen reduziert wurde. Die Verwendung gruppenbasierter Tests bei interindividuell stark variierender Phasenlage ist ein zusätzlicher methodischer Grenzfall: Während die zirkuläre Mittelwertbildung die Aggregation formal erlaubt, kann sie bei hoher interindividueller Streuung relevante Effekte maskieren.

Stichprobengröße und Repräsentativität

Die Fallzahl dieser Studie liegt im für EEG-TMS-Protokolle üblichen Bereich, ist jedoch im Hinblick auf feinaufgelöste Frequenzanalysen (z. B. bei 40 Hz) limitiert. Gerade im Hinblick auf die Generalisierbarkeit individueller Phasenprofile ist diese Limitation zu betonen. Zukünftige Studien sollten deshalb mit größeren Kohorten, geschlechterspezifischer Auswertung und längsschnittlichen Designs durchgeführt werden.

Potenzielle Störfaktoren

Obwohl TMS-assoziierte Artefakte (z. B. Muskelartefakte, Klickgeräusch, transiente Aufmerksamkeitsschwankung) bestmöglich kontrolliert wurden, lassen sich residuale Effekte nicht ausschließen. Ebenso kann die Positionierung der EEG-Elektroden und der TMS-Spule kleine Abweichungen zwischen Versuchspersonen verursachen, die zu Signalverschiebungen führen. Auch hier gilt: Die hier gewählte Gruppierung und Mittelung von Trials mildert dies, aber eliminiert es nicht.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sind spezifische Einschränkungen – insbesondere hinsichtlich Phasenbestimmung, Kausalität, Varianz und Generalisierbarkeit – zu berücksichtigen. Diese Limitationen mindern jedoch nicht die Validität der Hauptbefunde, sondern definieren ihren Anwendungsbereich und legen nahe, künftige Studien zur Bestätigung in anderen experimentellen Settings durchzuführen.

4.5 Relevanz für klinische und theoretische Neurowissenschaften

Theoretische Implikationen

Die vorliegenden Befunde stützen die Annahme, dass kortikale Erregbarkeit kein statisches Merkmal, sondern ein dynamisch fluktuierender Zustand ist, der eng mit oszillatorischer Phase und Frequenzstruktur verknüpft ist. Insbesondere die Beobachtung, dass spezifische Beta-Phasen und deren Harmonische (z. B. 40 Hz) bevorzugte Zeitfenster für TMS-induzierte MEPs darstellen, impliziert, dass Oszillationen als zeitliche Gating-Mechanismen agieren können. Diese Idee ist zentral für Modelle prädiktiver Kodierung („predictive coding“), in denen Oszillationen – insbesondere im Beta-Band – eine aktive Rolle bei der Suppression unerwarteter sensorischer Informationen einnehmen [105, 106].

Die Ergebnisse liefern zudem Unterstützung für das Konzept der phasengekoppelten Erregbarkeit, das zunehmend als Mechanismus zur selektiven Informationsweiterleitung diskutiert wird. So betonen Modelle wie das „communication-through-coherence“-Paradigma [100], dass neuronale Netzwerke über kohärente Oszillationsphasen funktional verschaltet werden. Die beobachtete MEP-Modulation durch Phase und Harmonik könnte damit Ausdruck einer solchen phasenspezifischen „Empfangsbereitschaft“ kortikaler Areale sein – auch jenseits klassischer sensorischer Domänen.

Klinische Bedeutung – Neurostimulation und Rehabilitation

Die Erkenntnisse dieser Studie sind nicht nur theoretisch relevant, sondern besitzen auch konkrete klinische Implikationen. Im Bereich der nichtinvasiven Hirnstimulation (NIBS) wird zunehmend diskutiert, ob Closed-Loop-Protokolle, die TMS oder transkranielle elektrische Stimulation (tES) an bestimmte EEG-Zustände koppeln, die Wirksamkeit steigern können. Erste Studien zeigen, dass Phasen-getriggerte TMS (z. B. in Beta-Minima) zu stabileren Effekten führt [1, 107]. Die hier nachgewiesene selektive Phasenabhängigkeit bestätigt, dass ein solcher Ansatz auch im motorischen System praktikabel und neurophysiologisch fundiert ist.

Ein weiteres Anwendungsfeld betrifft die Rehabilitation nach Schlaganfall oder bei Bewegungsstörungen wie Parkinson. Bei Letzterem ist eine pathologisch erhöhte Beta-Synchronisation assoziiert mit motorischer Inhibition [34]. Die selektive Modulation der Erregbarkeit durch gezielte Phasenausrichtung könnte hier therapeutisch genutzt werden – etwa durch TMS oder tACS, um dysfunktionale Netzwerke zu desynchronisieren oder um funktionelle Reorganisationsprozesse zu unterstützen. Die Bedeutung von Harmonics im Gamma-Bereich könnte dabei zusätzliche Zugänge eröffnen, z. B. zur gezielten Stimulation kortikaler Subnetzwerke.

Zukunftsperspektiven – Biomarker und Individualisierung

Langfristig könnten phasensensitive EEG-TMS-Metriken wie die hier eingesetzte zirkulär-lineare Regression zur Quantifizierung individueller kortikaler Erregbarkeitsprofile dienen. Der kombinierte Blick auf phasenspezifische Reaktion, Harmonic-Sensitivität und aperiodische Signalstruktur eröffnet die Möglichkeit, Erregbarkeitszustände nicht nur deskriptiv zu erfassen, sondern prädiktiv zu nutzen – etwa zur Steuerung von Rehabilitationsinterventionen oder in Brain-Computer-Interfaces.

Diese Perspektive gewinnt auch im Rahmen von Precision-Medicine-Ansätzen an Bedeutung, bei denen neuronale Marker genutzt werden, um therapeutische Zugriffe zu individualisieren. Die vorliegenden Befunde legen nahe, dass phasenkohärente Oszillationsmuster hierfür ein geeignetes Ziel sein könnten.

Zusammenfassung

Die phasenspezifische Erregbarkeit kortikaler Netzwerke stellt ein zentrales Prinzip dynamischer Gehirnfunktion dar. Ihre Beeinflussbarkeit durch externe Stimulation eröffnet translational hochrelevante Anwendungsmöglichkeiten. Die vorliegenden Ergebnisse liefern sowohl neurophysiologische als auch methodologische Grundlagen, um diese Prinzipien in Zukunft gezielter therapeutisch und technologisch nutzbar zu machen.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Arbeit zeigt, dass die Phase kortikaler Oszillationen – insbesondere im unteren Beta-Bereich – einen robusten Einfluss auf die kortikospinale Erregbarkeit ausübt. Die phasenabhängige Modulation motorisch evozierter Potenziale (MEPs) durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) belegt, dass neuronale Oszillationen funktional weit mehr sind als epiphänomenale Signatur kollektiver Aktivität: Sie strukturieren die zeitliche Empfänglichkeit neuronaler Netzwerke und wirken damit als rhythmisches Gating-Element der kortikalen Exzitabilität.

Ein besonderer Aspekt ist hierbei die Beobachtung signifikanter Phaseneffekte bei harmonischen Frequenzen, insbesondere bei 20 Hz – also der ersten Harmonischen der dominanten Alpha-Frequenz im der als Beta-Oszillationen definierten Bereich. Dieser Befund weist über klassische Oszillationsanalysen hinaus und öffnet neue Perspektiven für das Verständnis nichtlinearer, verschachtelter Oszillationsdynamiken. Die hier verwendete Trennung periodischer und aperiodischer Signalanteile mittels IRASA unterstreicht dabei die methodische Notwendigkeit, Oszillationen nicht isoliert, sondern im Kontext des gesamten spektralen Hintergrunds zu betrachten.

Methodisch stellt die Kombination aus präziser Phasenextraktion, zirkulär-linearer Regression und frequenzübergreifender Modellierung einen robusten Zugang zur Untersuchung kortikaler Oszillations-Effekte dar. Die Limitationen hinsichtlich Kausalität, Generalisierbarkeit und Signalqualität sind bekannt und anerkannt, ohne dabei die Validität der zentralen Aussagen zu beeinträchtigen.

Die Befunde haben sowohl theoretische als auch klinische Relevanz. Sie stützen Modelle prädiktiver Kodierung und phasenbasierter Kommunikation im Gehirn, wie sie in Theorien dynamischer Netzwerkinteraktion (z. B. communication-through-coherence, multiplexing) diskutiert werden. Gleichzeitig liefern sie eine funktionale Grundlage für den gezielten Einsatz phasensensitiver Hirnstimulation

in Forschung und Therapie – etwa bei der individualisierten Behandlung motorischer Dysfunktionen oder in der Rehabilitation nach Schlaganfall.

Zukünftige Studien sollten auf diesen Ergebnissen aufbauen, um die mechanistischen Grundlagen phasengekoppelter Erregbarkeit weiter zu differenzieren. Insbesondere die Rolle harmonischer Oszillationen, ihre Entstehung und funktionelle Bedeutung verdienen gezielte experimentelle Prüfung. Dabei sollten Closed-Loop-Ansätze, Echtzeit-Stimulation und simultane EEG-TMS-Messungen im Fokus stehen. Auch die Translation in klinische Settings – z. B. bei Parkinson, Paresen nach Schlaganfall oder als Biomarker in personalisierter Neuromodulation – erscheint vielversprechend.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation untersucht die funktionelle Relevanz der Phase von Beta-Oszillationen für die kortikale Erregbarkeit des menschlichen Motorkortex. Im Zentrum steht die Frage, ob transkranielle Magnetstimulation (TMS) in spezifischen Phasen oszillatorischer EEG-Aktivität systematisch unterschiedliche motorisch evozierte Potenziale (MEPs) erzeugt – ein Effekt, der auf eine phasengekoppelte Regulation der kortikospinalen Exzitabilität hinweisen würde. Besonderes Augenmerk galt hierbei der Frequenzspezifität dieses Zusammenhangs sowie dem Einfluss harmonischer Oszillationen auf die Interpretation der Effekte.

Mittels synchroner EEG-TMS-Messungen bei 88 gesunden Probanden wurde der Zusammenhang zwischen Oszillationsphase und MEP-Amplitude systematisch untersucht. Die Analyse erfolgte unter Einsatz zirkulär-linearer Regressionsmethoden sowie differentieller Frequenzanalysen. Durch Anwendung der IRASA-Methode konnten periodische (oszillatorische) von aperiodischen (fraktalen) Signalanteilen getrennt und so methodische Verzerrungen minimiert werden.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante phasenabhängige Modulation der kortikospinalen Erregbarkeit im Beta-Bereich (~20 Hz), insbesondere in der abfallenden Phase der Oszillation. Interessanterweise zeigte sich dieser Effekt nur bei der Harmonischen der korrespondierenden Alpha-Frequenz, was auf eine bisher unterschätzte Rolle harmonischer Oszillationen hinweist. Die Analyse legt nahe, dass ein Teil der bisher angenommenen Beta-Effekte auf harmonischen Überlagerungen von Alpha-Oszillationen beruht – ein Befund, der die Interpretation früherer Studien relativiert und zugleich neue theoretische Modelle wie cross-frequency coupling, dynamisches Multiplexing und hierarchische Informationsverarbeitung stützt.

Darüber hinaus wurde die Relevanz aperiodischer Signalanteile beleuchtet: Der steile $1/f$ -Exponent des EEG deutet auf einen inhibitionsdominierten

Grundzustand hin, der mit einer geringeren Phasensensitivität einhergehen könnte. Auch dies erklärt zum Teil die interindividuelle Variabilität in der Phasenwirkung.

Zusammenfassend liefert die Arbeit Evidenz dafür, dass die Phase neuronaler Oszillationen ein funktionell bedeutsamer Parameter für die kortikale Reaktivität ist. Harmonische Oszillationen erscheinen dabei nicht als bloße Artefakte, sondern als integraler Bestandteil oszillatorischer Netzwerkdynamik. Die Ergebnisse haben sowohl konzeptuelle Bedeutung für Modelle dynamischer Hirnorganisation als auch klinische Implikationen, insbesondere im Kontext phasensensitiver Hirnstimulation und neurophysiologischer Biomarkerentwicklung. Weitere Studien – insbesondere im Closed-Loop-Design – sind erforderlich, um diese Effekte kausal zu verifizieren und klinisch nutzbar zu machen.

6. Literaturverzeichnis

1. Zrenner, C., et al., *Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex*. Brain Stimul, 2018. **11**(2): p. 374-389.
2. Pfurtscheller, G., A. Stancák, Jr., and C. Neuper, *Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area?* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1996. **98**(4): p. 281-93.
3. Stefanou, M.I., et al., *Phase Synchronicity of μ -Rhythm Determines Efficacy of Interhemispheric Communication Between Human Motor Cortices*. J Neurosci, 2018. **38**(49): p. 10525-10534.
4. Barone, J. and H.E. Rossiter, *Understanding the Role of Sensorimotor Beta Oscillations*. Front Syst Neurosci, 2021. **15**: p. 655886.
5. Zrenner, C., et al., *The shaky ground truth of real-time phase estimation*. Neuroimage, 2020. **214**: p. 116761.
6. Kühn, A.A., et al., *Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity*. Exp Neurol, 2009. **215**(2): p. 380-7.
7. O'Keefe, A.B., et al., *Synchrony Drives Motor Cortex Beta Bursting, Waveform Dynamics, and Phase-Amplitude Coupling in Parkinson's Disease*. J Neurosci, 2020. **40**(30): p. 5833-5846.
8. Coenen, A., E. Fine, and O. Zayachkivska, *Adolf Beck: a forgotten pioneer in electroencephalography*. J Hist Neurosci, 2014. **23**(3): p. 276-86.
9. Berger, H., *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1929. **87**(1): p. 527-570.
10. Jackson, A.F. and D.J. Bolger, *The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: a review for the rest of us*. Psychophysiology, 2014. **51**(11): p. 1061-71.
11. Başar, E., et al., *Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes*. International Journal of Psychophysiology, 2001. **39**(2): p. 241-248.
12. Khanna, P. and J.M. Carmena, *Neural oscillations: beta band activity across motor networks*. Curr Opin Neurobiol, 2015. **32**: p. 60-7.
13. Ramirez, J.M., A.K. Tryba, and F. Pena, *Pacemaker neurons and neuronal networks: an integrative view*. Curr Opin Neurobiol, 2004. **14**(6): p. 665-74.
14. Wang, X.J., *Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition*. Physiol Rev, 2010. **90**(3): p. 1195-268.
15. Nowotny, T. and M. I., *Pacemaker and Network Mechanisms of Neural Rhythm Generation*, in *Modern Pacemakers - Present and Future*. 2011.
16. Muller-Putz, G.R., *Electroencephalography*. Handb Clin Neurol, 2020. **168**: p. 249-262.
17. Buzsáki, G., *Rhythms of the Brain*. 2006: Oxford University Press.
18. Başar, E., *Brain oscillations in neuropsychiatric disease*. Dialogues Clin Neurosci, 2013. **15**(3): p. 291-300.

19. Klimesch, W., *EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis*. Brain Research Reviews, 1999. **29**(2): p. 169-195.
20. Clayton, M.S., N. Yeung, and R. Cohen Kadosh, *The many characters of visual alpha oscillations*. Eur J Neurosci, 2018. **48**(7): p. 2498-2508.
21. van Dijk, H., et al., *Prestimulus oscillatory activity in the alpha band predicts visual discrimination ability*. J Neurosci, 2008. **28**(8): p. 1816-23.
22. Babiloni, C., et al., *Pre- and poststimulus alpha rhythms are related to conscious visual perception: a high-resolution EEG study*. Cereb Cortex, 2006. **16**(12): p. 1690-700.
23. Händel, B.F., T. Haarmeier, and O. Jensen, *Alpha Oscillations Correlate with the Successful Inhibition of Unattended Stimuli*. Journal of Cognitive Neuroscience, 2011. **23**(9): p. 2494-2502.
24. Klimesch, W., P. Sauseng, and S. Hanslmayr, *EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis*. Brain Res Rev, 2007. **53**(1): p. 63-88.
25. Klimesch, W., *alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information*. Trends Cogn Sci, 2012. **16**(12): p. 606-17.
26. Mathewson, K.E., et al., *Pulsed out of awareness: EEG alpha oscillations represent a pulsed-inhibition of ongoing cortical processing*. Front Psychol, 2011. **2**: p. 99.
27. Jensen, O. and A. Mazaheri, *Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition*. Front Hum Neurosci, 2010. **4**: p. 186.
28. Engel, A.K. and P. Fries, *Beta-band oscillations--signalling the status quo?* Curr Opin Neurobiol, 2010. **20**(2): p. 156-65.
29. Rossiter, H.E., M.H. Boudrias, and N.S. Ward, *Do movement-related beta oscillations change after stroke?* J Neurophysiol, 2014. **112**(9): p. 2053-8.
30. Thibaut, A., et al., *Using Brain Oscillations and Corticospinal Excitability to Understand and Predict Post-Stroke Motor Function*. Front Neurol, 2017. **8**: p. 187.
31. Pfurtscheller, G. and C. Neuper, *Motor imagery and direct brain-computer communication*. Proceedings of the IEEE, 2001. **89**(7): p. 1123-1134.
32. McFarland, D.J., et al., *Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements*. Brain Topogr, 2000. **12**(3): p. 177-86.
33. Saleh, M., et al., *Fast and slow oscillations in human primary motor cortex predict oncoming behaviorally relevant cues*. Neuron, 2010. **65**(4): p. 461-71.
34. Little, S. and P. Brown, *The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20 Suppl 1**: p. S44-8.
35. Jasper, H.H., *Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1958. **10**(2): p. 370-375.
36. Chatrian, G.E., E. Lettich, and P.L. Nelson, *Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities*. American Journal of EEG Technology, 2015. **25**(2): p. 83-92.

37. Oostenveld, R. and P. Praamstra, *The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements*. *Clinical Neurophysiology*, 2001. **112**(4): p. 713-719.
38. Merton, P.A., et al., *SCOPE OF A TECHNIQUE FOR ELECTRICAL STIMULATION OF HUMAN BRAIN, SPINAL CORD, AND MUSCLE*. *The Lancet*, 1982. **320**(8298): p. 597-600.
39. Barker, A.T., R. Jalinous, and I.L. Freeston, *NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX*. *The Lancet*, 1985. **325**(8437): p. 1106-1107.
40. Hallett, M., *Transcranial magnetic stimulation: a primer*. *Neuron*, 2007. **55**(2): p. 187-99.
41. Siebner, H.R., et al., *Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? - A consensus and critical position paper*. *Clin Neurophysiol*, 2022. **140**: p. 59-97.
42. Maccabee, P.J., et al., *Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation*. *J Physiol*, 1993. **460**: p. 201-19.
43. Chen, R., *Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation*. *Muscle & Nerve*, 2000. **23**(S9): p. S26-S32.
44. McConnell, K.A., et al., *The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex*. *Biological Psychiatry*, 2001. **49**(5): p. 454-459.
45. Ziemann, U., *TMS and drugs*. *Clin Neurophysiol*, 2004. **115**(8): p. 1717-29.
46. Rossini, P.M., et al., *Applications of magnetic cortical stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999. **52**: p. 171-85.
47. George, M.S. and R.H. Belmaker, *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*. *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*, ed. M.S. George and R.H. Belmaker. 2007, Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc. xiv, 275-xiv, 275.
48. Bigdely-Shamlo, N., et al., *The PREP pipeline: standardized preprocessing for large-scale EEG analysis*. *Front Neuroinform*, 2015. **9**: p. 16.
49. Luck, S.J., *An Introduction to the Event-Related Potential Technique, second edition*. 2014: MIT Press.
50. Widmann, A., E. Schroger, and B. Maess, *Digital filter design for electrophysiological data--a practical approach*. *J Neurosci Methods*, 2015. **250**: p. 34-46.
51. Delorme, A. and S. Makeig, *EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis*. *J Neurosci Methods*, 2004. **134**(1): p. 9-21.
52. Cohen, M.X., *Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice*. 2014: The MIT Press.
53. Bufacchi, R.J., et al., *Local spatial analysis: an easy-to-use adaptive spatial EEG filter*. *J Neurophysiol*, 2021. **125**(2): p. 509-521.

54. Jolliffe, I.T., *Principal Component Analysis*. 2002: Springer.
55. Hyvärinen, A. and E. Oja, *Independent component analysis: algorithms and applications*. *Neural Networks*, 2000. **13**(4): p. 411-430.
56. Ringnér, M., *What is principal component analysis?* *Nature Biotechnology*, 2008. **26**(3): p. 303-304.
57. Cherry, E.C., *Some Experiments on the Recognition of Speech, with One and with Two Ears*. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1953. **25**(5): p. 975-979.
58. Pal, M., et al. *Blind source separation: A review and analysis*. in *2013 International Conference Oriental COCOSDA held jointly with 2013 Conference on Asian Spoken Language Research and Evaluation (O-COCOSDA/CASLRE)*. 2013.
59. Cai, S., et al., *EEG-based Auditory Attention Detection in Cocktail Party Environment*. *APSIPA Transactions on Signal and Information Processing*, 2023. **12**(3).
60. Hyvarinen, A., *Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis*. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 1999. **10**(3): p. 626-634.
61. Hyvärinen, A., J. Karhunen, and E. Oja, *Independent Component Analysis*. Vol. 26. 2001.
62. Jaynes, E.T., *Probability Theory: The Logic of Science*. 2003, Cambridge: Cambridge University Press.
63. Shannon, C.E., *A mathematical theory of communication*. *The Bell System Technical Journal*, 1948. **27**(4): p. 623-656.
64. Beniczky, S. and D.L. Schomer, *Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications*. *Epileptic Disord*, 2020. **22**(6): p. 697-715.
65. van Driel, J., C.N.L. Olivers, and J.J. Fahrenfort, *High-pass filtering artifacts in multivariate classification of neural time series data*. *J Neurosci Methods*, 2021. **352**: p. 109080.
66. Nunez, P.L. and R. Srinivasan, *Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG*. 2006: Oxford University Press.
67. Kay, S.M., *Modern Spectral Estimation: Theory and Application*. 1988: Prentice Hall.
68. Bracewell, R., *The Fourier Transform and Its Application*. 2000.
69. Fourier, J.B.J., *Théorie Analytique de la Chaleur*. Cambridge Library Collection - Mathematics. 2009, Cambridge: Cambridge University Press.
70. Cooley, J.W. and J.W. Tukey, *An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series*. *Mathematics of Computation*, 1965. **19**: p. 297-301.
71. Oppenheim, A.V. and R.W. Schaffer, *Discrete-time Signal Processing*. 2010: Pearson.
72. Tamm, S., *Hochaufgelöste Zeit-Frequenz-Analysen ereigniskorrelierter EEG-Oszillationen mittels S-Transformation*. 2005.
73. Zalewska, E., *Is So Called "Split Alpha" in EEG Spectral Analysis a Result of Methodological and Interpretation Errors?* *Front Neurosci*, 2020. **14**: p. 608453.

74. Harris, F.J., *On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform*. Proceedings of the IEEE, 1978. **66**(1): p. 51-83.
75. He, B.J., et al., *The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity*. Neuron, 2010. **66**(3): p. 353-69.
76. Miller, K.J., et al., *Power-law scaling in the brain surface electric potential*. PLoS Comput Biol, 2009. **5**(12): p. e1000609.
77. Voytek, B., et al., *Age-Related Changes in 1/f Neural Electrophysiological Noise*. J Neurosci, 2015. **35**(38): p. 13257-65.
78. Donoghue, T., et al., *Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components*. Nat Neurosci, 2020. **23**(12): p. 1655-1665.
79. Donoghue, T., N. Schaworonkow, and B. Voytek, *Methodological considerations for studying neural oscillations*. Eur J Neurosci, 2022. **55**(11-12): p. 3502-3527.
80. Buzsáki, G. and A. Draguhn, *Neuronal oscillations in cortical networks*. Science, 2004. **304**(5679): p. 1926-9.
81. Wen, H. and Z. Liu, *Separating Fractal and Oscillatory Components in the Power Spectrum of Neurophysiological Signal*. Brain Topogr, 2016. **29**(1): p. 13-26.
82. Bruns, A., *Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: are they really different approaches?* J Neurosci Methods, 2004. **137**(2): p. 321-32.
83. Kramer, M.A., A.B. Tort, and N.J. Kopell, *Sharp edge artifacts and spurious coupling in EEG frequency comodulation measures*. J Neurosci Methods, 2008. **170**(2): p. 352-7.
84. Blackwood, E., M.C. Lo, and S. Alik Widge, *Continuous Phase Estimation for Phase-Locked Neural Stimulation Using an Autoregressive Model for Signal Prediction*. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2018. **2018**: p. 4736-4739.
85. Chen, L.L., et al., *Real-time brain oscillation detection and phase-locked stimulation using autoregressive spectral estimation and time-series forward prediction*. IEEE Trans Biomed Eng, 2013. **60**(3): p. 753-62.
86. Zrenner, C., et al., *Corticospinal excitability is highest at the early rising phase of sensorimotor micro-rhythm*. Neuroimage, 2023. **266**: p. 119805.
87. Mohammad, H.H., S.Z. Satari, and W.N.S.W. Yusoff, *Review on circular-linear regression models*. Journal of Physics: Conference Series, 2021. **1988**(1): p. 012108.
88. Berens, P., *CircStat: A MATLAB Toolbox for Circular Statistics*. Journal of Statistical Software, 2009. **31**(10): p. 1 - 21.
89. Sikaroudi, A.E. and C. Park, *A mixture of linear-linear regression models for a linear-circular regression*. Statistical Modelling, 2016. **21**: p. 220 - 243.
90. Selkirk, K.E., *Statistics on a Circle*. Teaching Statistics, 1982. **4**(3): p. 87-92.
91. Pesarin, F. and L. Salmaso, *Introduction*, in *Permutation Tests for Complex Data*, W.A. Shewhart, et al., Editors. 2010. p. 1-32.
92. Rossi, S., et al., *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research*. Clin Neurophysiol, 2009. **120**(12): p. 2008-2039.
93. Rossi, S., et al., *Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines*. Clin Neurophysiol, 2021. **132**(1): p. 269-306.

94. Hjorth, B., *An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1975. **39**(5): p. 526-530.
95. Wischnewski, M., et al., *The phase of sensorimotor mu and beta oscillations has the opposite effect on corticospinal excitability*. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 2022. **15**(5): p. 1093-1100.
96. Schaworonkow, N., et al., *EEG-triggered TMS reveals stronger brain state-dependent modulation of motor evoked potentials at weaker stimulation intensities*. *Brain Stimul*, 2019. **12**(1): p. 110-118.
97. Nikulin, V.V. and T. Brismar, *Phase synchronization between alpha and beta oscillations in the human electroencephalogram*. *Neuroscience*, 2006. **137**(2): p. 647-657.
98. Tort, A.B.L., et al., *Measuring Phase-Amplitude Coupling Between Neuronal Oscillations of Different Frequencies*. *Journal of Neurophysiology*, 2010. **104**(2): p. 1195-1210.
99. Cole, S.R. and B. Voytek, *Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape*. *Trends in Cognitive Sciences*, 2017. **21**(2): p. 137-149.
100. Fries, P., *A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence*. *Trends in Cognitive Sciences*, 2005. **9**(10): p. 474-480.
101. Canolty, R.T. and R.T. Knight, *The functional role of cross-frequency coupling*. *Trends in Cognitive Sciences*, 2010. **14**(11): p. 506-515.
102. Lisman, John E. and O. Jensen, *The Theta-Gamma Neural Code*. *Neuron*, 2013. **77**(6): p. 1002-1016.
103. Gao, R., E.J. Peterson, and B. Voytek, *Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials*. *NeuroImage*, 2017. **158**: p. 70-78.
104. Tognoli, E. and J.A. Kelso, *The metastable brain*. *Neuron*, 2014. **81**(1): p. 35-48.
105. Arnal, L.H. and A.-L. Giraud, *Cortical oscillations and sensory predictions*. *Trends in Cognitive Sciences*, 2012. **16**(7): p. 390-398.
106. Friston, K., *A theory of cortical responses*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2005. **360**(1456): p. 815-836.
107. Kraus, D., et al., *Brain State-Dependent Transcranial Magnetic Closed-Loop Stimulation Controlled by Sensorimotor Desynchronization Induces Robust Increase of Corticospinal Excitability*. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 2016. **9**(3): p. 415-424.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde am Hertie Institut für klinische Hirnforschung unter Betreuung von Prof. Dr. Ulf Ziemann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Ulf Ziemann (habilitierter Betreuer) und Dr. Christoph Zrenner (Projektbetreuer).

Ein Teil der Datensätze wurde bereits im Rahmen anderer Projekte der Forschungsgruppe erhoben und in einer gemeinsamen Datenbank gespeichert. Nach Einarbeitung durch Dr. Christoph Zrenner habe ich eigenständig 15 Datensätze im Labor aufgenommen und dieser Datenbank hinzugefügt. Für methodische Rückfragen standen mir Dr. Christoph Zrenner sowie Dr. Paolo Belardinelli als Labormitglieder zur Verfügung.

Die Auswertung der von mir erhobenen Datensätze erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Dr. Christoph Zrenner. Dabei griffen wir auf die bestehende gemeinsame Datenbank zurück, die auch Datensätze enthält, die nicht durch mich erhoben wurden.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum

Sinan Barus

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Christoph Zrenner für die enge wissenschaftliche Betreuung, die wertvolle Unterstützung bei Planung, Durchführung und Auswertung der Arbeit sowie die stets konstruktiven und kurzweiligen Diskussionen und Treffen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Ulf Ziemann vielmals für die Betreuung der Dissertation sowie für die Gelegenheit, in einem konstruktiven und inspirierenden Umfeld wissenschaftlich zu Arbeiten und zu Denken.

Den übrigen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für ihre Unterstützung, Anleitung und die angenehme Zusammenarbeit.

Für die Förderung durch ein Promotionsstipendium danke ich der Sigmund-Kiener-Stiftung.